

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2005年9月22日 (22.09.2005)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2005/087710 A1

(51) 国際特許分類: C07C 229/42, A61K 31/16, 31/195, 31/222, 31/337, 31/343, 31/382, 31/40, 31/4015, 31/404, 31/4152, 31/42, 31/426, 31/427, 31/44, 31/4439, 31/445, 31/47, 31/5375, A61P 3/10, 43/00, C07C 233/18, 233/53, 235/06, 259/06, 309/66, 311/21, 311/51, 317/18, 317/32, 323/12, C07D 207/27, 207/404, 209/08, 209/14, 211/46, 213/64, 213/69, 213/74, 213/76, 215/12, 231/12, 231/22, 261/08, 277/28, 295/18, 305/06, 307/79, 335/02, 401/12, 417/12, C07F 7/18, 9/40

目 1 7 番 8 5 号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 佐々木 忍 (SASAKI, Shinobu) (JP/JP); 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目 1 7 番 8 5 号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/004872

(22) 国際出願日: 2005年3月14日 (14.03.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2004-073576 2004年3月15日 (15.03.2004) JP  
特願2004-247339 2004年8月26日 (26.08.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) (JP/JP); 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 安間 常雄 (YASUMA, Tsuneo) (JP/JP); 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目 1 7 番 8 5 号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 根来 伸行 (NEGORO, Nobuyuki) (JP/JP); 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目 1 番 1 号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

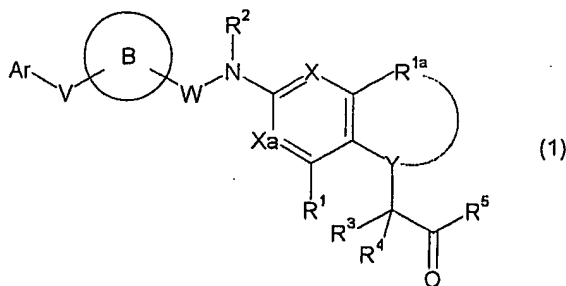
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: AMINOPHENYLPROPANOIC ACID DERIVATIVE

(54) 発明の名称: アミノフェニルプロパン酸誘導体



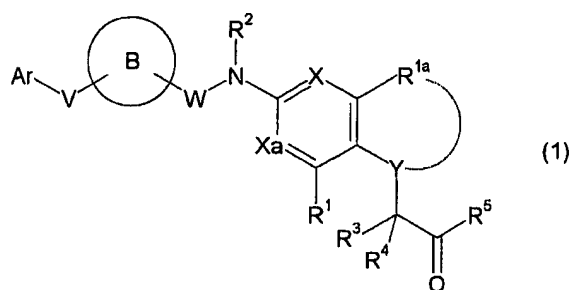
(57) Abstract: A compound represented by the formula (1) (wherein the symbols are the same as defined in the description), a salt thereof, and a prodrug thereof. They unexpectedly have excellent GPR40 receptor agonistic activity and are excellent in properties required of medicines, such as stability. They can be a medicine which is safe and useful as a preventive/therapeutic agent for pathological states or diseases in which a GPR40 receptor participates, such as diabetes.

/ 続葉有 /



(57) 要約:

式 (1) :



(式中、各記号は明細書と同義である) で表わされる化合物およびその塩並びにそのプロドラッグは、予想外にも優れたGPR40受容体アゴニスト活性を有し、更に安定性等の医薬品としての物性においても優れた性質を有しており、糖尿病などのGPR40受容体関連病態または疾患の予防・治療薬として安全でかつ有用な医薬となる。

## 明細書

## アミノフェニルプロパン酸誘導体

## 技術分野

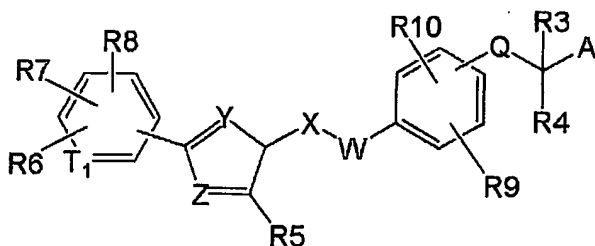
本発明は、GPR40受容体機能調節作用を有する、糖尿病予防・治療剤として有用な新規化合物に関する。

## 背景技術

近年、G蛋白質共役型受容体 (G Protein-coupled Receptor; GPCR) の1つであるGPR40のリガンドが脂肪酸であり、  
 膵臓のβ細胞にあるGPR40がインスリン分泌作用と深く関わっていることが  
 報告されており (ネイチャー (Nature)、2003年、422巻、173  
 -176頁)、GPR40アゴニストはインスリン分泌を促進し、GPR40ア  
 ンタゴニストはインスリン分泌を阻害し、これらのアゴニストおよびアンタゴニ  
 ストは2型糖尿病、肥満症、耐糖能異常、インスリン抵抗性、神経退縮症 (アル  
 ツハイマー病) などの治療薬として有用である (国際公開第02/057783  
 号パンフレット参照)。

一方、糖尿病の治療薬として有用な化合物が多数報告されている。

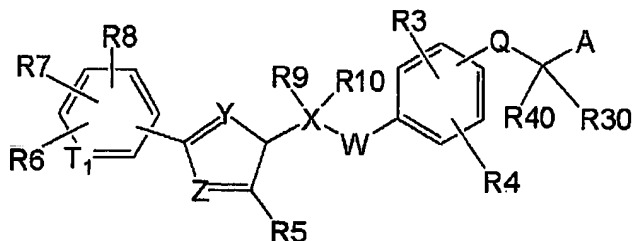
例えば、国際公開第03/072102号パンフレットには、式：



[R3、R4：H等；R9、R10：H、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、ハロ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシ等；Q：CH<sub>2</sub>；W：(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>N(R20)(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>  
 (r、k：0；R20：H、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル等)等；X：C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>(m：0、  
 1、2)等；A：カルボキシル、カルボキサミド等；Y、Z：N、S、O；R  
 5：(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル等；R6：(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル等；R7、R8：  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル等；T<sub>1</sub>：N、O]で表わされるPPAR転写調節剤が、

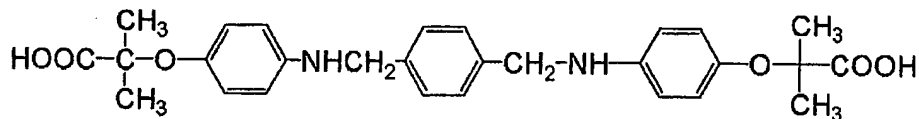
シンдрロームX、2型糖尿病などの予防・治療剤として有用であることが開示されている。

国際公開第02/026732号パンフレットには、式：



- 5 [R3、R4：H等；R30、R40：H；R9：C<sub>1</sub>－C<sub>3</sub>アルキル；R10：H，C<sub>1</sub>－C<sub>5</sub>アルキル；Q：O、CH<sub>2</sub>；W：N(R21) (R21：C<sub>1</sub>－C<sub>2</sub>アルキル)；X：C、CH<sub>2</sub>C、CCH<sub>2</sub>；A：カルボキシル、カルボキサミド；Y、Z：N、S、O；R5：(C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>)アルキル等；R6：(C<sub>1</sub>－C<sub>4</sub>)アルキル等；R7、R8：(C<sub>1</sub>－C<sub>4</sub>)アルキル等；T<sub>1</sub>：N、CH]で表
- 10 わされるPPAR転写調節剤が、シンдрロームX、2型糖尿病などの予防・治療剤として有用であることが開示されている。

米国特許出願公開第2002/0002203号明細書には、式：



- で表わされる化合物は、糖尿病、動脈硬化症、アルツハイマー病、リウマチ様関
- 15 節炎に有用であることが開示されている。

- しかしながら、これら公知の糖尿病治療薬がGPR40受容体機能調節作用を有することは全く開示がなく、これまでGPR40受容体機能調節作用を有する化合物(GPR40アゴニストおよびGPR40アンタゴニストとして有用な化合物)について報告されておらず、GPR40受容体機能調節作用を有する化合物の開発が望まれている。
- 20

#### 発明の開示

本発明は、インスリン分泌促進薬や糖尿病などの予防・治療薬として有用なGPR40受容体機能調節作用を有する新規化合物を提供することを目的とする。

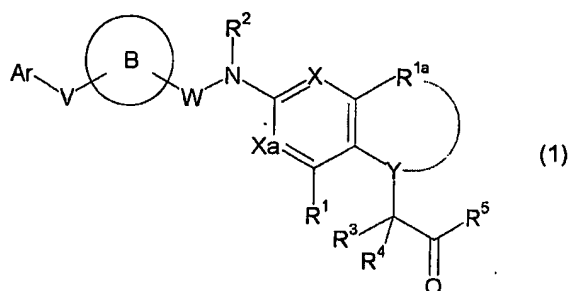
- 本発明者らは、種々鋭意研究を重ねた結果、後記式(1)および(1')で表
- 25 わされる化合物が予想外にも優れたGPR40受容体アゴニスト活性を有し、更



に安定性等の医薬品としての物性においても優れた性質を有しており、哺乳動物のGPR40受容体関連病態または疾患の予防・治療薬として安全でかつ有用な医薬となることを見出し、これらの知見に基づいて本発明を完成した。

すなわち、本発明は以下のとおりである。

5 [1] 式 (1) :



[式中、

Arは置換されていてもよい環状基（但し、該環状基は4-ピペリジニル基でない）を、

10 環Bは置換されていてもよい環（但し、該環はチアゾール環またはオキサゾール環でない）を、

Vは結合手または主鎖の原子数が1ないし3個のスペーサー（但し、 $-N=N-$ を除く）を、

Wは結合手または $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキレン

15 基を、

XおよびXaは同一または異なって、それぞれCHまたはNを、

YはOまたは $CR^6R^7$ （ $R^6$ および $R^7$ は同一または異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基または置換されていてもよいヒドロキシ基を示すか、 $R^7$ は $R^{1a}$ と結合して4~8員環を形成する）を、

20  $R^1$ および $R^{1a}$ は同一または異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{1-6}$ アルコキシ基を、

$R^2$ は水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基または置換されていてもよいアシル基を、

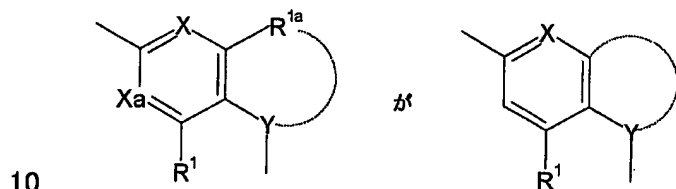
$R^3$ および $R^4$ は同一または異なって、それぞれ水素原子またはハロゲン原子を、

R<sup>5</sup>は置換されていてもよいヒドロキシ基または置換されていてもよいアミノ基を示す。

但し、Wが結合手であるとき、環Bは置換されていてもよいベンゼン環縮合非芳香環（但し、該環はテトラヒドロキノリン環でない）を示す。]

- 5 で表わされる化合物またはその塩（以下、化合物（1）と略記する場合もある。）（但し、3-[4-[[3-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)ベンジル]-(2,4,6-トリメチル-ベンゼンスルホニル)アミノ]フェニル]プロピオン酸メチルを除く）。

[2] 部分構造式：



[式中、XおよびR<sup>1</sup>は上記[1]と同意義を、YはOまたはCR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>（R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は同一または異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基または置換されていてもよいヒドロキシ基を示すか、R<sup>7</sup>はXに隣接するメチン基と結合して4～8員環を形成する）を示す。]である、化合物（1）。

- 15 [3] Wが、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン基である、上記[2]記載の化合物（1）。

[4] 化合物（1）のプロドラッグ。

[5] R<sup>5</sup>が、ヒドロキシ基である、化合物（1）。

- 20 [6] Arで示される環状基が、フェニル、ナフチル、チアゾリル、ピラゾリル、インドリルまたはジヒドロキノリニルである、化合物（1）。

[7] 環Bで示される環が、ベンゼン環、ピラゾール環またはインダン環である、化合物（1）。

- 25 [8] Vが、結合手；-O-；-CH=N-；またはC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>7-16</sub>アラルキル基およびC<sub>6-14</sub>アリール基から選ばれる置換基をそれぞれ有していてもよい、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>O-、-NH-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-NH-もしくは-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-である、化合物（1）。

[9] R<sup>2</sup>が、水素原子である、化合物(1)。

[10] [6-([4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸；

3-{4-([4'-(2-(エチルスルホニル)エトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル)アミノ}-2-フルオロフェニル}プロパン酸；

3-{4-([2',6'-ジメチル-4'-[3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロポキシ]ビフェニル-3-イル]メチル)アミノ}-2-フルオロフェニル}プロパン酸；

3-{2-フルオロ-4-([4'-(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル)アミノ]フェニル}プロパン酸；

3-{4-([4'-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)オキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル)アミノ}-2-フルオロフェニル}プロパン酸；

3-[4-([4'-(2-エトキシエトキシ)-2',3',5',6'-テトラメチルビフェニル-3-イル]メチル)アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸；

3-{4-([4-([2-(エチルスルホニル)エトキシ]-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アミノ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸；

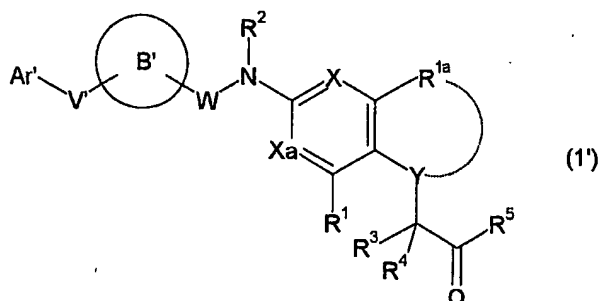
3-[2-フルオロ-4-([4-((3-メチルブチル){4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール-2-イル}アミノ)メチル]ベンジル)アミノ]フェニル}プロパン酸；

3-[4-([4-((3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-3-イソプロポキシベンジル]アミノ)-2,6-ジフルオロフェニル]プロパン酸；

3-{2-フルオロ-4-([4'-(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)メチル)アミノ]フェニル}プロパン酸；

またはその塩である、化合物(1)。

[11] 式(1')：



[式中、

$Ar'$  は置換されていてもよい環状基を、

環  $B'$  は置換されていてもよい環を、

5  $V'$  は結合手または主鎖の原子数が 1 ないし 3 個のスペーサーを、

$W$  は結合手または  $C_{1-6}$  アルコキシ基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキレン基を、

$X$  および  $Xa$  は同一または異なって、それぞれ  $CH$  または  $N$  を、

$Y$  は  $O$  または  $CR^6R^7$  ( $R^6$  および  $R^7$  は同一または異なって、それぞれ水素原

10 子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$  アルキル基または置換されていてもよいヒドロキシ基を示すか、 $R^7$  は  $R^{1a}$  と結合して 4~8 員環を形成する) を、

$R^1$  および  $R^{1a}$  は同一または異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$  アルキル基または  $C_{1-6}$  アルコキシ基を、

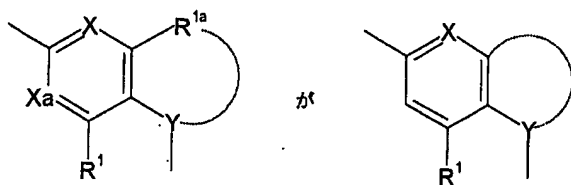
$R^2$  は水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基または置換されていてもよいアシル基を、

15  $R^3$  および  $R^4$  は同一または異なって、それぞれ水素原子またはハロゲン原子を、

$R^5$  は置換されていてもよいヒドロキシ基または置換されていてもよいアミノ基を示す。]

で表わされる化合物もしくはその塩 (以下、化合物 (1')) と略記する場合もある) またはそのプロドラッグを含有してなるインスリン分泌促進剤。

20 [12] 部分構造式:



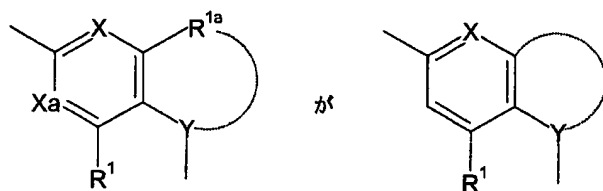
[式中、XおよびR<sup>1</sup>は上記[11]と同意義を、YはOまたはCR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>(R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は同一または異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基または置換されていてもよいヒドロキシ基を示すか、R<sup>7</sup>はXに隣接するメチン基と結合して4~8員環を形成する)を示す。]である、上記[11]

5 記載のインスリン分泌促進剤。

[13] Wが、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン基である、上記[12]記載のインスリン分泌促進剤。

[14] 化合物(1')またはそのプロドラッグを含有してなるGPR40受容体機能調節剤。

10 [15] 部分構造式：



[式中、各記号は上記[12]と同意義を示す。]である上記[14]記載のGPR40受容体機能調節剤。

15 [16] Wが、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン基である、上記[15]記載のGPR40受容体機能調節剤。

[17] 化合物(1)またはそのプロドラッグを含有してなる医薬。

[18] 糖尿病の予防・治療剤である、上記[17]記載の医薬。

[19] GPR40受容体機能調節剤の製造のための、化合物(1')またはそのプロドラッグの使用。

20 [20] インスリン分泌促進剤の製造のための、化合物(1')またはそのプロドラッグの使用。

[21] 糖尿病の予防・治療剤の製造のための、化合物(1)またはそのプロドラッグの使用。

25 [22] 哺乳動物に対して、化合物(1')またはそのプロドラッグの有効量を投与することを含む、該哺乳動物におけるGPR40受容体機能調節方法。

[23] 哺乳動物に対して、化合物(1')またはそのプロドラッグの有効量を投与することを含む、該哺乳動物におけるインスリン分泌促進方法。

[24] 哺乳動物に対して、化合物(1)またはそのプロドラッグの有効量を投与することを含む、該哺乳動物における糖尿病の予防または治療方法。

- 5 本発明の化合物は、優れたGPR40受容体機能調節作用を有しており、糖尿病などの予防・治療剤として、またインスリン分泌促進薬として用いることができる。

#### 発明の詳細な説明

##### 発明を実施するための最良の形態

- 10 本明細書中の「ハロゲン原子」としては、特に断りのない限り、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

本明細書中の「置換されていてもよい炭化水素基」としては、特に断りのない限り、例えば、「置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基」、「置換されていてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基」、「置換されていてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基」、

- 15 「置換されていてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基」、「置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリール基」、「置換されていてもよいC<sub>7-16</sub>アラルキル基」などが挙げられる。

本明細書中の「C<sub>1-6</sub>アルキル基」としては、特に断りのない限り、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、

- 20 tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。

本明細書中の「C<sub>2-6</sub>アルケニル基」としては、特に断りのない限り、例えばビニル、プロペニル、イソプロペニル、2-ブテン-1-イル、4-ペンテン-1-イル、5-ヘキセン-1-イルなどが挙げられる。

- 25 本明細書中の「C<sub>2-6</sub>アルキニル基」としては、特に断りのない限り、例えば2-ブチン-1-イル、4-ペンチン-1-イル、5-ヘキシン-1-イルなどが挙げられる。

本明細書中の「 $C_{3-8}$ シクロアルキル基」としては、特に断りのない限り、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが挙げられる。

本明細書中の「 $C_{6-14}$ アリール基」としては、特に断りのない限り、例えば  
5 フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、  
4-ビフェニル、2-アンスリルなどが挙げられる。該 $C_{6-14}$ アリールは、  
部分的に飽和されていてもよく、部分的に飽和された $C_{6-14}$ アリールとしては、  
例えばテトラヒドロナフチルなどが挙げられる。

本明細書中の「 $C_{7-16}$ アラルキル基」としては、特に断りのない限り、例え  
10 ばベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチ  
ルメチル、2, 2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルプ  
チル、5-フェニルペンチル、2-ビフェニルメチル、3-ビフェニルメチ  
ル、4-ビフェニルメチルなどが挙げられる。

本明細書中の「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、特に断りのな  
15 い限り、例えば、「ヒドロキシ基」、「置換されていてもよい $C_{1-10}$ アルコキ  
シ基」、「置換されていてもよい複素環オキシ基」、「置換されていてもよい $C_{6-14}$   
アリールオキシ基」、「置換されていてもよい $C_{7-16}$ アラルキルオキシ  
基」、「トリ- $C_{1-6}$ アルキル-シリルオキシ基」、「置換されていてもよい $C_{1-6}$   
アルキルスルホニルオキシ基」、「置換されていてもよい複素環スルホニル  
20 オキシ基」などが挙げられる。

本明細書中の「 $C_{1-6}$ アルコキシ基」としては、特に断りのない限り、例えば  
メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、  
tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが挙げられる。また、本  
明細書中の「 $C_{1-10}$ アルコキシ基」としては、上記 $C_{1-6}$ アルコキシ基に加え  
25 て、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシなどが挙げ  
られる。

本明細書中の「 $C_{1-6}$ アルコキシ- $C_{1-6}$ アルコキシ基」としては、特に断り  
のない限り、例えばメトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシメトキシ、  
エトキシエトキシなどが挙げられる。

- 本明細書中の「複素環オキシ基」としては、後述の「複素環基」で置換されたヒドロキシ基が挙げられる。該複素環オキシ基の好適な例としては、テトラヒドロピラニルオキシ、チアゾリルオキシ、ピリジルオキシ、ピラゾリルオキシ、オキサゾリルオキシ、チエニルオキシ、フリルオキシ、テトラヒドロチオピラニルオキシ、1,1-ジオキシドテトラヒドロチオピラニルオキシ、1-オキシドテトラヒドロチオピラニルオキシなどが挙げられる。

本明細書中の「 $C_{6-14}$ アリールオキシ基」としては、特に断りのない限り、例えば、フェノキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシなどが挙げられる。

- 10 本明細書中の「 $C_{7-16}$ アラルキルオキシ基」としては、特に断りのない限り、例えばベンジルオキシ、フェネチルオキシなどが挙げられる。

本明細書中の「 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルオキシ基」としては、特に断りのない限り、例えばメチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシなどが挙げられる。

- 15 本明細書中の「トリ- $C_{1-6}$ アルキル-シリルオキシ基」としては、特に断りのない限り、例えばトリメチルシリルオキシ、tert-ブチル(ジメチル)シリルオキシなどが挙げられる。

- 本明細書中の「置換されていてもよいメルカプト基」としては、特に断りのない限り、例えば、「メルカプト基」、「置換されていてもよい $C_{1-10}$ アルキルチオ基」、「置換されていてもよい複素環チオ基」、「置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリールチオ基」、「置換されていてもよい $C_{7-16}$ アラルキルチオ基」などが挙げられる。

- 本明細書中の「 $C_{1-6}$ アルキルチオ基」としては、特に断りのない限り、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオなどが挙げられる。また、本明細書中の「 $C_{1-10}$ アルキルチオ基」としては、上記 $C_{1-6}$ アルキルチオ基に加えて、ヘプチルチオ、オクチルチオ、ノニルチオ、デシルチオなどが挙げられる。

本明細書中の「複素環チオ基」としては、後述の「複素環基」で置換されたメルカプト基が挙げられる。該複素環チオ基の好適な例としては、テトラヒドロピ



ラニルチオ、チアゾリルチオ、ピリジルチオ、ピラゾリルチオ、オキサゾリルチオ、チエニルチオ、フリルチオなどが挙げられる。

本明細書中の「 $C_{6-14}$ アリールチオ基」としては、特に断りのない限り、例えばフェニルチオ、1-ナフチルチオ、2-ナフチルチオなどが挙げられる。

- 5 本明細書中の「 $C_{7-16}$ アラルキルチオ基」としては、特に断りのない限り、例えばベンジルチオ、フェネチルチオなどが挙げられる。

- 本明細書中の「複素環基」としては、特に断りのない限り、例えば、環構成原子として、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員（単環、2環または
- 10 3環式）複素環基、好ましくは（i）5ないし14員（好ましくは5ないし10員）芳香族複素環基、（ii）4ないし10員非芳香族複素環基などが挙げられる。なかでも5または6員芳香族複素環基が好ましい。具体的には、例えばチエニル（例：2-チエニル、3-チエニル）、フリル（例：2-フリル、3-フリル）、ピリジル（例：2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル）、チアゾリル（例：2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル）、オキサゾリル（例：2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル）、キノリル（例：2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル）、イソキノリル（例：1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル）、ピラジニル、ピリミジニル（例：2-ピリミジニル、
- 20 4-ピリミジニル）、ピロリル（例：1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル）、イミダゾリル（例：1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル）、ピラゾリル（例：1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル）、ピリダジニル（例：3-ピリダジニル、4-ピリダジニル）、イソチアゾリル（例：3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル）、イソキサゾリル（例：3-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル）、インドリル（例：1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル）、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル（例：1-ベンゾイミダゾリル、2-ベンゾイミダゾリル）、ベンゾ [b] チエニル（例：2-ベンゾ [b] チエニル、3-ベンゾ [b] チエニル）、ベンゾ [b]

フラニル（例：2-ベンゾ [b] フラニル、3-ベンゾ [b] フラニル）などの芳香族複素環基；

例えばピロリジニル（例：1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル）、オキサゾリジニル（例：2-オキサゾリジニル）、イミダゾリニル

- 5 (例：1-イミダゾリニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル)、ピペ  
リジニル (例：1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-  
ピペリジニル)、ピペラジニル (例：1-ピペラジニル、2-ピペラジニル)、  
モルホリニル (例：2-モルホリニル、3-モルホリニル、4-モルホリニル)、  
チオモルホリニル (例：2-チオモルホリニル、3-チオモルホリニル、4-チ  
10 オモルホリニル)、テトラヒドロピラニル (例：2-テトラヒドロピラニル、3  
-テトラヒドロピラニル、4-テトラヒドロピラニル)、オキセタニル (例：2  
-オキセタニル、3-オキセタニル)、オキシピロリジニル (例：2-オキシピ  
ロリジン-1-イル、2-オキシピロリジン-3-イル、2-オキシピロリジン  
-4-イル、2-オキシピロリジン-5-イル、3-オキシピロリジン-1-イ  
15 ル)、ジオキシピロリジニル (例：2, 5-ジオキシピロリジン-1-イル、2,  
5-ジオキシピロリジン-3-イル)、テトラヒドロチオピラニル (例：2-テ  
トラヒドロチオピラニル、3-テトラヒドロチオピラニル、4-テトラヒドロチ  
オピラニル)、1, 1-ジオキシドテトラヒドロチオピラニル (例：1, 1-ジ  
オキシドテトラヒドロチオピラニル-2-イル、1, 1-ジオキシドテトラヒドロ  
20 チオピラニル-3-イル、1, 1-ジオキシドテトラヒドロチオピラニル-4-イ  
ル)、ジヒドロベンゾフラニル (例：2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4  
-イル、2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル、2, 3-ジヒドロ-  
1-ベンゾフラン-6-イル、2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イ  
ル)、ジヒドロキノリニル (例：1, 2-ジヒドロキノリン-1-イル)、テト  
25 ラヒドロキノリニル (例：1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル)、  
1-オキシドテトラヒドロチオピラニル (例：1-オキシドテトラヒドロチオピ  
ラニル-2-イル、1-オキシドテトラヒドロチオピラニル-3-イル、1-オキシ  
ドテトラヒドロチオピラニル-4-イル) などの非芳香族複素環基などが挙げられ  
る。

本明細書中の「 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基」としては、特に断りのない限り、例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル等が挙げられる。

本明細書中の「 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基」としては、特に断りのない限り、例えばメチルスルフィニル、エチルスルフィニル等が挙げられる。

- 5 本明細書中の「 $C_{6-14}$ アリールスルホニル基」としては、特に断りのない限り、例えば、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニルなどが挙げられる。

- 10 本明細書中の「 $C_{6-14}$ アリールスルフィニル基」としては、特に断りのない限り、例えば、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニルなどが挙げられる。

- 本明細書中の「エステル化されていてもよいカルボキシ基」としては、特に断りのない限り、例えばカルボキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基（例：メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、 $C_{6-14}$ アリールオキシカルボニル基（例：フェノキシカルボニル等）、 $C_{7-16}$ アラールキルオキシカルボニル基（例：ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等）などが挙げられる。
- 15

- 本明細書中の「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基」としては、特に断りのない限り、1ないし5個の上記「ハロゲン原子」で置換されていてもよい上記「 $C_{1-6}$ アルキル基」が挙げられる。例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、イソブチル、トリフルオロメチルなどが挙げられる。
- 20

- 本明細書中の「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基」としては、特に断りのない限り、1ないし5個の上記「ハロゲン原子」で置換されていてもよい上記「 $C_{1-6}$ アルコキシ基」が挙げられる。例えば、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、tert-ブトキシ、トリフルオロメトキシなどが挙げられる。
- 25

本明細書中の「モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基」としては、特に断りのない限り、上記「 $C_{1-6}$ アルキル基」でモノーまたはジ置換されたアミノ基が挙げられる。例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどが挙げられる。

本明細書中の「モノーまたはジ- $C_{6-14}$ アリール-アミノ基」としては、特に断りのない限り、上記「 $C_{6-14}$ アリール基」でモノーまたはジ-置換されたアミノ基が挙げられる。例えば、フェニルアミノ、ジフェニルアミノ、1-ナフチルアミノ、2-ナフチルアミノなどが挙げられる。

- 5 本明細書中の「モノーまたはジ- $C_{7-16}$ アラルキル-アミノ基」としては、特に断りのない限り、上記「 $C_{7-16}$ アラルキル基」でモノーまたはジ-置換されたアミノ基が挙げられる。例えば、ベンジルアミノ、フェネチルアミノなどが挙げられる。

- 10 本明細書中の「N- $C_{1-6}$ アルキル-N- $C_{6-14}$ アリール-アミノ基」としては、特に断りのない限り、上記「 $C_{1-6}$ アルキル基」および上記「 $C_{6-14}$ アリール基」で置換されたアミノ基が挙げられる。例えば、N-メチル-N-フェニルアミノ、N-エチル-N-フェニルアミノなどが挙げられる。

- 15 本明細書中の「N- $C_{1-6}$ アルキル-N- $C_{7-16}$ アラルキル-アミノ基」としては、特に断りのない限り、上記「 $C_{1-6}$ アルキル基」および上記「 $C_{7-16}$ アラルキル基」で置換されたアミノ基が挙げられる。例えば、N-メチル-N-ベンジルアミノ、N-エチル-N-ベンジルアミノなどが挙げられる。

- 20 本明細書中の「N- $C_{1-6}$ アルキル-N- $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル-アミノ基」としては、特に断りのない限り、上記「 $C_{1-6}$ アルキル基」および $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基（例：アセチル、イソブタノイル、イソペンタノイル）で置換されたアミノ基が挙げられる。例えば、N-メチル-N-アセチルアミノ、N-エチル-N-アセチルアミノなどが挙げられる。

- 25 本明細書中の「モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基」としては、特に断りのない限り、上記「 $C_{1-6}$ アルキル基」でモノーまたはジ-置換されたカルバモイル基が挙げられる。例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等が挙げられる。

本明細書中の「モノーまたはジ- $C_{6-14}$ アリール-カルバモイル基」としては、特に断りのない限り、上記「 $C_{6-14}$ アリール基」でモノーまたはジ-置換

されたカルバモイル基が挙げられる。例えば、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイル等が挙げられる。

本明細書中の「モノーまたはジ-5ないし7員複素環-カルバモイル基」としては、特に断りのない限り、5ないし7員複素環基でモノーまたはジ-置換されたカルバモイル基が挙げられる。ここで、5ないし7員複素環基としては、環構成原子として、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む複素環基が挙げられる。「モノーまたはジ-5ないし7員複素環-カルバモイル基」の好適な例としては、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイル等が挙げられる。

本明細書中の「モノーまたはジ-C<sub>1-6</sub>アルキル-スルファモイル基」としては、特に断りのない限り、上記「C<sub>1-6</sub>アルキル基」でモノーまたはジ-置換されたスルファモイル基が用いられ、例えば、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイルなどが挙げられる。

本明細書中の「モノーまたはジ-C<sub>6-14</sub>アリール-スルファモイル基」としては、特に断りのない限り、上記「C<sub>6-14</sub>アリール基」でモノーまたはジ-置換されたスルファモイル基が用いられ、例えば、フェニルスルファモイル、ジフェニルスルファモイル、1-ナフチルスルファモイル、2-ナフチルスルファモイルなどが挙げられる。

本明細書中の「置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基」、「置換されていてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基」、「置換されていてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基」、「置換されていてもよいC<sub>1-10</sub>アルコキシ基（置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基を含む）」、「置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルオキシ基」および「置換されていてもよいC<sub>1-10</sub>アルキルチオ基（置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基を含む）」としては、例えば

- (1) ハロゲン原子；
- (2) ヒドロキシ基；
- (3) アミノ基；

- (4) ニトロ基；
- (5) シアノ基；
- (6) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-アミノ基、 $C_{6-14}$ アリール基、モノーまたはジ- $C_{6-14}$ アリール-アミノ基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ- $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基、モノーまたはジ- $C_{6-14}$ アリール-カルバモイル基、スルファモイル基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-スルファモイル基およびモノーまたはジ- $C_{6-14}$ アリール-スルファモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい複素環基（好ましくはフリル、ピリジル、チエニル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキセタニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、オキソピロリジニル、ジオキソピロリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1, 1-ジオキシドテトラヒドロチオピラニル、1-オキシドテトラヒドロチオピラニル）；
- (7) モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-アミノ基；
- (8) モノーまたはジ- $C_{6-14}$ アリール-アミノ基；
- (9) モノーまたはジ- $C_{7-16}$ アラルキル-アミノ基；
- (10)  $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{6-14}$ アリール-アミノ基；
- (11)  $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{7-16}$ アラルキル-アミノ基；
- (12)  $C_{3-8}$ シクロアルキル基；
- (13) ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基；
- (14)  $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基；
- (15)  $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基；
- (16)  $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基；

- (17) エステル化されていてもよいカルボキシ基；
- (18) カルバモイル基；
- (19) チオカルバモイル基；
- (20) モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基；
- 5 (21) モノーまたはジ- $C_{6-14}$ アリール-カルバモイル基；
- (22) モノーまたはジ-5ないし7員複素環-カルバモイル基；
- (23) カルボキシ基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基（例：アセチルアミノ、プロピオニルアミノ）；
- (24) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン
- 10 ン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-アミノ基、 $C_{6-14}$ アリール基、モノーまたはジ- $C_{6-14}$ アリール-アミノ基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ- $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、カルバモイル基、
- 15 チオカルバモイル基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基、モノーまたはジ- $C_{6-14}$ アリール-カルバモイル基、スルファモイル基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-スルファモイル基およびモノーまたはジ- $C_{6-14}$ アリール-スルファモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリールオキシ基；
- 20 (25) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-アミノ基、 $C_{6-14}$ アリール基、モノーまたはジ- $C_{6-14}$ アリール-アミノ基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ- $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、カルバモイル基、
- 25 チオカルバモイル基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基、モノーまたはジ- $C_{6-14}$ アリール-カルバモイル基、スルファモイル基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-スルファモイル基およびモノーまたはジ- $C_{6-14}$ アリール-スルファモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリールオキシ基；

リールスルファモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていて  
もよい  $C_{6-14}$  アリール基；

- (26) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン  
化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$  アルキルーア  
5 ミノ基、 $C_{6-14}$  アリール基、モノーまたはジ- $C_{6-14}$  アリールーアミノ基、 $C_{3-8}$   
シクロアルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{1-6}$  アルコキシ- $C_{1-6}$  アルコ  
キシ基、 $C_{1-6}$  アルキルチオ基、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル基、 $C_{1-6}$  アルキ  
ルスルホニル基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、カルバモイル基、  
チオカルバモイル基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$  アルキルーカルバモイル基、モノ  
10 -またはジ- $C_{6-14}$  アリールーカルバモイル基、スルファモイル基、モノーま  
たはジ- $C_{1-6}$  アルキルースルファモイル基およびモノーまたはジ- $C_{6-14}$  ア  
リールースルファモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていて  
もよい複素環オキシ基；

(27) スルファモイル基；

- 15 (28) モノーまたはジ- $C_{1-6}$  アルキルースルファモイル基；  
(29) モノーまたはジ- $C_{6-14}$  アリールースルファモイル基；  
(30) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン  
化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$  アルキルーア  
ミノ基、 $C_{6-14}$  アリール基、モノーまたはジ- $C_{6-14}$  アリールーアミノ基、 $C_{3-8}$   
20 シクロアルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{1-6}$  アルコキシ- $C_{1-6}$  アルコ  
キシ基、 $C_{1-6}$  アルキルチオ基、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル基、 $C_{1-6}$  アルキ  
ルスルホニル基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、カルバモイル基、  
チオカルバモイル基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$  アルキルーカルバモイル基、モノ  
ーまたはジ- $C_{6-14}$  アリールーカルバモイル基、スルファモイル基、モノーま  
25 たはジ- $C_{1-6}$  アルキルースルファモイル基およびモノーまたはジ- $C_{6-14}$  ア  
リールースルファモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていて  
もよい  $C_{7-16}$  アラルキルオキシ基；

(31)  $C_{1-6}$  アルキルスルホニルオキシ基；

(32) トリ- $C_{1-6}$  アルキルーシリルオキシ基；



(33) 含窒素複素環ーカルボニル基（例：ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル）；

(34)  $N-C_{1-6}$ アルキルー $N-C_{1-6}$ アルキルーカルボニルアミノ基；

(35) モノーまたはジー $C_{1-6}$ アルキルホスホノ基（例、ジメチルホスホノ、ジエチルホスホノ）；

などから選ばれる 1 ないし 5 個の置換基をそれぞれ置換可能な位置に有していてもよい、

「 $C_{1-6}$ アルキル基」、「 $C_{2-6}$ アルケニル基」、「 $C_{2-6}$ アルキニル基」、「 $C_{1-10}$ アルコキシ基（ $C_{1-6}$ アルコキシ基を含む）」、「 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルオキシ基」および「 $C_{1-10}$ アルキルチオ基（ $C_{1-6}$ アルキルチオ基を含む）」が挙げられる。

本明細書中の「置換されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基」、「置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基」、「置換されていてもよい $C_{7-16}$ アラルキル基」、「置換されていてもよい複素環基」、「置換されていてもよい複素環オキシ基」、「置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリールオキシ基」、「置換されていてもよい $C_{7-16}$ アラルキルオキシ基」、「置換されていてもよい複素環スルホニルオキシ基」、「置換されていてもよい複素環チオ基」、「置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリールチオ基」および「置換されていてもよい $C_{7-16}$ アラルキルチオ基」としては、例えば

(1) ハロゲン原子；

(2) ヒドロキシ基；

(3) アミノ基；

(4) ニトロ基；

(5) シアノ基；

(6) 置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基；

(7) 置換されていてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基；

(8) 置換されていてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基；

(9) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、モノーまたはジー $C_{1-6}$ アルキルーアミ

- ノ基、 $C_{6-14}$ アリール基、モノーまたはジ- $C_{6-14}$ アリールーアミノ基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ- $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、カルバモイル基、
- 5 チオカルバモイル基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基、モノーまたはジ- $C_{6-14}$ アリール-カルバモイル基、スルファモイル基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-スルファモイル基およびモノーまたはジ- $C_{6-14}$ アリール-スルファモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基；
- 10 (10) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-アミノ基、 $C_{6-14}$ アリール基、モノーまたはジ- $C_{6-14}$ アリール-アミノ基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ- $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、カルバモイル基、
- 15 チオカルバモイル基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基、モノーまたはジ- $C_{6-14}$ アリール-カルバモイル基、スルファモイル基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-スルファモイル基およびモノーまたはジ- $C_{6-14}$ アリール-スルファモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリールオキシ基；
- 20 (11) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-アミノ基、 $C_{6-14}$ アリール基、モノーまたはジ- $C_{6-14}$ アリール-アミノ基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ- $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、カルバモイル基、
- 25 チオカルバモイル基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基、モノーまたはジ- $C_{6-14}$ アリール-カルバモイル基、スルファモイル基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-スルファモイル基およびモノーまたはジ- $C_{6-14}$ ア

リールースルファモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていて  
もよい  $C_{7-16}$  アラルキルオキシ基；

- (12) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$  アルキル-アミノ基、
- 5 ミノ基、 $C_{6-14}$  アリール基、モノーまたはジ- $C_{6-14}$  アリール-アミノ基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{1-6}$  アルコキシ- $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{1-6}$  アルキルチオ基、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル基、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル基、モノーまたはジ- $C_{6-14}$  アリール-カルバモイル基、スルファモイル基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$  アルキル-スルファモイル基およびモノーまたはジ- $C_{6-14}$  アリール-スルファモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい複素環基（好ましくはフリル、ピリジル、チエニル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキセタニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、オキソピロリジニル、ジオキソピロリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1, 1-ジオキシドテトラヒドロチオピラニル、1-オキシドテトラヒドロチオピラニル）；
- 10 (13) モノーまたはジ- $C_{1-6}$  アルキル-アミノ基；
- (14) モノーまたはジ- $C_{6-14}$  アリール-アミノ基；
- 20 (15) モノーまたはジ- $C_{7-16}$  アラルキル-アミノ基；
- (16)  $N-C_{1-6}$  アルキル- $N-C_{6-14}$  アリール-アミノ基；
- (17)  $N-C_{1-6}$  アルキル- $N-C_{7-16}$  アラルキル-アミノ基；
- (18)  $C_{3-8}$  シクロアルキル基；
- (19) 置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基；
- 25 (20)  $C_{1-6}$  アルコキシ基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルチオ基；
- (21)  $C_{1-6}$  アルコキシ基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル基；
- (22)  $C_{1-6}$  アルコキシ基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基；

- (23) エステル化されていてもよいカルボキシル基；
  - (24) カルバモイル基；
  - (25) チオカルバモイル基；
  - (26) モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基；
  - 5 (27) モノーまたはジ- $C_{6-14}$ アリール-カルバモイル基；
  - (28) モノーまたはジ-5ないし7員複素環-カルバモイル基；
  - (29) スルファモイル基；
  - (30) モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-スルファモイル基；
  - (31) モノーまたはジ- $C_{6-14}$ アリール-スルファモイル基；
  - 10 (32)  $C_{1-6}$ アルキルスルホニルオキシ基；
  - (33) トリ- $C_{1-6}$ アルキル-シリルオキシ基；
  - (34) 含窒素複素環-カルボニル基（例：ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル）；
  - (35) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-アミノ基、 $C_{6-14}$ アリール基、モノーまたはジ- $C_{6-14}$ アリール-アミノ基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ- $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、カルバモイル基、
  - 15 チオカルバモイル基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基、モノーまたはジ- $C_{6-14}$ アリール-カルバモイル基、スルファモイル基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-スルファモイル基およびモノーまたはジ- $C_{6-14}$ アリール-スルファモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい複素環オキシ基；
  - 20 (36)  $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基（例：アセチルアミノ、プロピオニルアミノ）；
- などから選ばれる1ないし5個の置換基をそれぞれ置換可能な位置に有していてもよい、

「C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基」、「C<sub>6-14</sub>アリール基」、「C<sub>7-16</sub>アラルキル基」、「複素環基」、「複素環オキシ基」、「C<sub>6-14</sub>アリールオキシ基」、「C<sub>7-16</sub>アラルキルオキシ基」、「複素環スルホニルオキシ基」、「複素環チオ基」、「C<sub>6-14</sub>アリールチオ基」および「C<sub>7-16</sub>アラルキルチオ基」が挙げられる。

本明細書中の「置換されていてもよいアミノ基」としては、特に断りのない限り、

- (1) 置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基；
- (2) 置換されていてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基；
- 10 (3) 置換されていてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基；
- (4) 置換されていてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基；
- (5) 置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリール基；
- (6) 置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基；
- (7) 置換されていてもよいアシル基；
- 15 (8) 置換されていてもよい複素環基（好ましくはフリル、ピリジル、チエニル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル）；
- (9) スルファモイル基；
- (10) モノーまたはジ-C<sub>1-6</sub>アルキルスルファモイル基；
- (11) モノーまたはジ-C<sub>6-14</sub>アリールスルファモイル基；
- 20 などから選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいアミノ基が挙げられる。また、「置換されていてもよいアミノ基」が2個の置換基で置換されたアミノ基である場合、これらの置換基は、隣接する窒素原子とともに、含窒素複素環を形成していてもよい。該「含窒素複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄
- 25 原子および窒素原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含有していてもよい5ないし7員の含窒素複素環が挙げられる。該含窒素複素環の好適な例としては、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、チアゾリジン、オキサゾリジンなどが挙げられる。

- 本明細書中の「置換されていてもよいアシル基」としては、特に断りのない限り、式： $-\text{COR}^8$ 、 $-\text{CO}-\text{OR}^8$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{SOR}^8$ 、 $-\text{PO}(\text{OR}^8)(\text{OR}^9)$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}^{8a}\text{R}^{9a}$ および $\text{CS}-\text{NR}^{8a}\text{R}^{9a}$  [式中、 $\text{R}^8$ および $\text{R}^9$ は、同一または異なって、それぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 $\text{R}^{8a}$ および $\text{R}^{9a}$ は、同一または異なって、それぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示すか、 $\text{R}^{8a}$ および $\text{R}^{9a}$ は、隣接する窒素原子とともに、置換されていてもよい含窒素複素環を形成していてもよい] で表される基などが挙げられる。
- 10  $\text{R}^{8a}$ および $\text{R}^{9a}$ が隣接する窒素原子とともに形成する「置換されていてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含有していてもよい5ないし7員の含窒素複素環が挙げられる。該含窒素複素環の好適な例としては、
- 15 ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、チアゾリジン、オキサゾリジンなどが挙げられる。
- 該含窒素複素環は、置換可能な位置に1ないし2個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、ヒドロキシ基、ハロゲン化されていてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $\text{C}_{6-14}$ アリール基、 $\text{C}_{7-16}$ アラルキル基などが挙げられる。
- 20 「置換されていてもよいアシル基」の好適な例としては、
- ホルミル基；
- カルボキシル基；
- カルバモイル基；
- 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル-カルボニル基（例：アセチル、イソブタノイル、イソペンタノイル）；
- 25 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基（例：メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル）；

- $C_{3-8}$ シクロアルキルカルボニル基（例：シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル）；
- $C_{6-14}$ アリールカルボニル基（例：ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル）；
- 5  $C_{7-16}$ アラルキルカルボニル基（例：フェニルアセチル、2-フェニルプロパノイル）；
- $C_{6-14}$ アリールオキシカルボニル基（例：フェニルオキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル）；
- $C_{7-16}$ アラルキルオキシカルボニル基（例：ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル）；
- 10 モノまたはジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基；
- モノまたはジ- $C_{6-14}$ アリールカルバモイル基；
- $C_{3-8}$ シクロアルキルカルバモイル基（例：シクロプロピルカルバモイル）；
- $C_{7-16}$ アラルキルカルバモイル基（例：ベンジルカルバモイル）；
- 15 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基；
- ニトロ基で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリールスルホニル基（例：フェニルスルホニル）；
- 含窒素複素環カルボニル基（例：ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル）；
- 20 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基；
- $C_{6-14}$ アリールスルフィニル基；
- チオカルバモイル基；
- 25 などが挙げられる。

以下に、式（1）および式（1'）中の各記号の定義について詳述する。

A r および A r ' は置換されていてもよい環状基を示す。ここで、「環状基」としては、例えば $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基、複素環基などが挙げられる。なかでも、フェニル、ナフチル、チアゾリル、ピラゾリル、ピリ

ジル、インドリル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、1-ピペリジニルなどが好ましく、さらにフェニル、ナフチル、チアゾリル、ピラゾリル、インドリル、ジヒドロキノリニルなどが好ましい。

但し、Arで示される環状基は4-ピペリジニル基でない。

- 5 ArおよびAr'で示される環状基は、置換可能な位置に置換基を、例えば1～5個、好ましくは1～3個有していてもよい。該「置換基」としては、前記「置換されていてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基」における置換基として例示したものが用いられる。環状基が置換基を2以上有する場合、各置換基は同一でも異なってもよい。
- 10 置換基は、好ましくは、
- (1) 置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基（好ましくは、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>6-14</sub>アリール基、C<sub>6-14</sub>アリールオキシ基などから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基）；
- 15 (2) ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基などから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリール基；
- (3) C<sub>7-16</sub>アラルキルオキシ基；
- (4) 置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基（好ましくは、(a)ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基；(b)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基；(c)カルボキシ
- 20 ル基；(d)モノーまたはジ- C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル基；(e)含窒素複素環-カルボニル基（好ましくはモルホリノカルボニル）；(f)C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基；(g)C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基；(h)ヒドロキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基などから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい複素環基（好ましくはフリル、ピリジル、チエニル、ピラゾリル、チアゾリル、
- 25 オキサゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキセタニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、オキソピロリジニル、ジオキソピロリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1,1-ジオキシドテトラヒドロチオピラニル、1-オキシドテトラヒドロチオピラニル）；(i)N-C<sub>1-6</sub>アルキル-N-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル-アミノ基；(j)モノーまたはジ- C<sub>1</sub>



$-_6$ アルキルホスホノ基；などから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基)；

(5) ヒドロキシ基；

(6)  $C_{1-6}$ アルキルスルホニルオキシ基；

5 (7) トリー $C_{1-6}$ アルキル—シリルオキシ基；

(8)  $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基などから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい複素環オキシ基（好ましくはピリジルオキシ、テトラヒドロピラニルオキシ、テトラヒドロチオピラニルオキシ、1,1-ジオキシドテトラヒドロチオピラニルオキシ、1-オキシドテトラヒドロチオピラニルオキシ）；

(9)  $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基；

(10) 1ないし3個の $C_{1-6}$ アルキル基で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリールオキシ基；

などである。

15 環Bおよび環B'は置換されていてもよい環を示す。ここで、「環」としては、例えば芳香族炭化水素、芳香族複素環などの芳香環；脂環式炭化水素、非芳香族複素環などの非芳香環が挙げられる。

芳香族炭化水素としては、例えば炭素数6～14の芳香族炭化水素が挙げられる。該芳香族炭化水素の好適な例としては、ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、

20 フェナントレン、アセナフチレンなどが挙げられる。

芳香族複素環としては、例えば環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし7員の単環式芳香族複素環または縮合芳香族複素環が挙げられる。該縮合芳香族複素環としては、例えばこれら5ないし7員の単環式芳香族複素環と、1ないし2

25 個の窒素原子を含む6員環、ベンゼン環または1個の硫黄原子を含む5員環とが縮合した環等が挙げられる。

芳香族複素環の好適な例としては、フラン、チオフェン、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、オキサゾール、チアゾール、オキサジアゾール、チア

ジアゾール、トリアゾール、テトラゾール、キノリン、キナゾリン、キノキサリン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイミダゾール、インドール、1H-インダゾール、1H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン、1H-ピロロピリジン、1H-イミダゾピリジン、1H-イミダゾピラジン、トリアジン、イソキノリン、ベンゾチアジアゾールなどが挙げられる。

脂環式炭化水素としては、炭素数3～12の飽和または不飽和の脂環式炭化水素、例えばシクロアルカン、シクロアルケン、シクロアルカジエンなどが挙げられる。これら脂環式炭化水素は、ベンゼン環と縮合していてもよく、ベンゼン環縮合脂環式炭化水素としては、例えばインダンなどが挙げられる。

シクロアルカンの好適な例としては、炭素数3～10のシクロアルカン、例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタン、ビスクロ[2. 2. 2]オクタン、ビスクロ[3. 2. 1]オクタン、ビスクロ[3. 2. 2]ノナン、ビスクロ[3. 3. 1]ノナン、ビスクロ[4. 2. 1]ノナン、ビスクロ[4. 3. 1]デカンなどが挙げられる。

シクロアルケンの好適な例としては、炭素数3～10のシクロアルケン、例えばシクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセンなどが挙げられる。

シクロアルカジエンの好適な例としては、炭素数4～10のシクロアルカジエン、例えば2, 4-シクロペンタジエン、2, 4-シクロヘキサジエン、2, 5-シクロヘキサジエンなどが挙げられる。

非芳香族複素環としては、例えば環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし7員の単環式非芳香族複素環または縮合非芳香族複素環が挙げられる。該縮合非芳香族複素環としては、例えばこれら5ないし7員の単環式非芳香族複素環と、1ないし2個の窒素原子を含む6員環、ベンゼン環または1個の硫黄原子を含む5員環とが縮合した環等が挙げられる。

非芳香族複素環の好適な例としては、ピロリジン、ピロリン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ヘキサメチレンイミン、

オキサゾリジン、チアゾリジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、テトラヒドロフラン、ジヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオフェン、アゼパン、テトラヒドロピリジン等の単環式非芳香族複素環；ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン等のベンゼン環縮合非芳香族複素環などが挙げられる。

- 5 上記した環のなかでも、ベンゼン環、ピラゾール環、インダン環などが好ましく、とりわけベンゼン環が好ましい。

但し、環Bで示される環はチアゾール環およびオキサゾール環でない。

- 但し、環Bは、Wが結合手であるとき、置換されていてもよいベンゼン環縮合非芳香環（但し、該環はテトラヒドロキノリン環でない）である。ここで、ベン  
10 ゼン環縮合非芳香環としては、前記したベンゼン環縮合脂環式炭化水素およびベンゼン環縮合非芳香族複素環が挙げられる。ベンゼン環縮合非芳香環は、好ましくは、インダン環、ジヒドロベンゾフラン環などである。とりわけインダン環が好ましい。

- 環Bおよび環B'で示される環は、置換可能な位置に置換基を、例えば1～5  
15 個、好ましくは1～3個有していてもよい。該「置換基」としては、前記「置換されていてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基」における置換基として例示したものが用いられる。環が置換基を2以上有する場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

置換基は、好ましくは、

- 20 (1) C<sub>1-6</sub>アルコキシ-C<sub>1-6</sub>アルコキシ基などから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリール基；  
(2) C<sub>7-16</sub>アラルキルオキシ基；  
(3) C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基；  
(4) C<sub>1-6</sub>アルキル基；  
25 (5) C<sub>2-6</sub>アルケニル基；  
(6) C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルオキシ基；  
(7) C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルアミノ基；  
などである。

Vは結合手または主鎖の原子数が1ないし3個のスペーサー（ $-N=N-$ を除く）を示す。ここでいう「主鎖」はA rと環Bとを結ぶ2価の直鎖のことであり、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。該「主鎖」は、炭素原子およびヘテロ原子（例えば、酸素原子、硫黄原子、窒素原子など）から選ばれる1～3個の原子からなり、飽和でも不飽和であってもよい。また、硫黄原子は酸化されていてもよい。但し、 $-N=N-$ は除く。

「主鎖の原子数が1ないし3個のスペーサー」の具体例としては、 $-(CH_2)_k-$ （ $k=1\sim3$ の整数）； $-(CH_2)_{k_{11}}-O-(CH_2)_{k_{12}}-$ （ $k_{11}$ および $k_{12}$ は独立して0～2の整数、かつ $k_{11}+k_{12}=1\sim2$ の整数）（例えば、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 等）； $-(CH_2)_{k_{21}}-S(O)_{k_{23}}-(CH_2)_{k_{22}}-$ （ $k_{21}$ および $k_{22}$ は独立して0～2の整数、かつ $k_{21}+k_{22}=1\sim2$ の整数。 $k_{23}$ は0～2の整数）； $-(CH_2)_{k_{31}}-(NH)_{k_{32}}-(CH_2)_{k_{33}}-$ （ $k_{31}$ および $k_{33}$ は独立して0～2の整数、 $k_{32}$ は1～2の整数、かつ $k_{31}+k_{32}+k_{33}=1\sim3$ の整数）；などの飽和鎖およびその一部または全部が不飽和である鎖（例、 $-CH=CH-$ 、 $-N=CH-$ 、 $-CH=N-$ 等）が挙げられる。該主鎖を構成する炭素原子および窒素原子は置換可能な位置に、1または2以上の置換基を有していてもよい。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよい。該「置換基」としては、前記「置換されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基」における置換基として例示したものが用いられる。なかでも、置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（好ましくは、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{7-16}$ アラルキル基など）および $C_{6-14}$ アリール基が好ましく、さらに $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{7-16}$ アラルキル基および $C_{6-14}$ アリール基が好ましい。

Vは、好ましくは結合手； $-O-$ ； $-CH=N-$ ； $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{7-16}$ アラルキル基および $C_{6-14}$ アリール基から選ばれる置換基をそれぞれ有していてもよい、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-NH-CH_2-$ 、 $-CH_2-NH-$ もしくは $-CH_2-NH-CH_2-$ ；などである。

Wは結合手または $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基を示す。該「 $C_{1-6}$ アルキレン基」は、直鎖状または分岐鎖状であり、例え

ばメチレン、エチレン、1-メチルエチレン、プロピレン、1-エチルエチレン、1-メチルプロピレン、2-メチルプロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレンなどが挙げられる。該「C<sub>1-6</sub>アルキレン基」は、置換可能な位置に、例えば、1~3個、好ましくは1または2個の「C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」を有していて

5 もよい。

Wは好ましくはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン基、さらに好ましくはメチレンである。

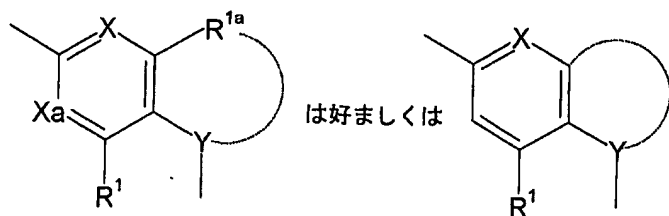
XおよびX<sup>a</sup>は同一または異なって、それぞれCHまたはNを示し、好ましくはCHである。

10 YはOまたはCR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>を示す。ここで、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、同一または異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基または置換されていてもよいヒドロキシ基を示すか、R<sup>7</sup>はR<sup>1a</sup>と結合して4~8員環を形成する。なお、R<sup>7</sup>がR<sup>1a</sup>と結合して4~8員環を形成する場合、R<sup>6</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基または置換されていてもよいヒドロキシ基を示す。

15 該「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、ヒドロキシ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基などが好ましい。

R<sup>7</sup>がR<sup>1a</sup>と結合して形成する「4~8員環」としては、例えば環Bとして例示した環のうち、4~8員環であるものが挙げられる。なかでも、ベンゼン、5ないし7員の単環式芳香族複素環（好ましくは、フラン、チオフェン）、5ないし7員の単環式非芳香族複素環（好ましくは、ジヒドロフラン、ジヒドロチオフェン）、炭素数4~8のシクロアルケン、炭素数4~8のシクロアルカジエンなどが好ましい。なかでも、5ないし7員の単環式芳香族複素環（好ましくは、フラン、チオフェン）および5ないし7員の単環式非芳香族複素環（好ましくは、ジヒドロフラン、ジヒドロチオフェン）が好ましい。

25 部分構造式：



[式中、Xおよび $R^1$ は前記と同意義を、YはOまたは $CR^6R^7$  ( $R^6$ および $R^7$ は同一または異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基または置換されていてもよいヒドロキシ基を示すか、 $R^7$ はXに隣接するメチン基と結合して4～8員環を形成する)を示す]である。

- 5      ここで、 $R^7$ がXに隣接するメチン基と結合して形成する「4～8員環」としては、 $R^7$ が $R^{1a}$ と結合して形成する「4～8員環」として前記したものが挙げられる。

$R^6$ および $R^7$ は、好ましくは、同一または異なって、それぞれ水素原子またはヒドロキシ基であり、さらに好ましくは水素原子である。

- 10       $R^1$ および $R^{1a}$ は同一または異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{1-6}$ アルコキシ基を示す。なかでも、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基およびハロゲン原子が好ましく、とりわけ水素原子およびハロゲン原子（好ましくはフッ素原子）が好ましい。

- 15       $R^2$ は水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基または置換されていてもよいアシル基を示す。該「置換されていてもよいアシル基」としては、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基；ニトロ基で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリアルスルホニル基；などが好ましい。

$R^2$ は好ましくは水素原子である。

- 20       $R^3$ および $R^4$ は同一または異なって、それぞれ水素原子またはハロゲン原子を示し、好ましくは水素原子である。

$R^5$ は置換されていてもよいヒドロキシ基または置換されていてもよいアミノ基を示し、好ましくはヒドロキシ基または $C_{1-6}$ アルコキシ基であり、さらに好ましくはヒドロキシ基である。

- 25      化合物(1)またはその塩は、3-[4-[3-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)ベンジル]-(2,4,6-トリメチルベンゼンスルホニル)アミノ]フェニル]プロピオン酸メチルを含まない。

化合物(1')は、好ましくは化合物(1)である。

化合物(1)の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。

## [化合物A]

Arが

- 置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（好ましくは、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{6-14}$ アリール基などから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基）；
- 5 ハロゲン原子などから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基；
- $C_{7-16}$ アラルキルオキシ基；および
- 置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基（好ましくは、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基などから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基）；
- 10 から選ばれる1～3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、フェニル、ナフチル、チアゾリル、ピラゾリル、インドリルまたはジヒドロキノリニル；

環Bが

- 15  $C_{1-6}$ アルコキシ- $C_{1-6}$ アルコキシ基などから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基；
- $C_{7-16}$ アラルキルオキシ基；および
- $C_{1-6}$ アルコキシ基；
- から選ばれる1～3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、ベンゼン環または
- 20 ピラゾール環；

Vが結合手； $-CH_2-$ ； $-CH_2O-$ ； $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{7-16}$ アラルキル基から選ばれる置換基をそれぞれ有していてもよい $-NH-CH_2-$ または $-CH_2-NH-$ ；または $-CH=N-$ ；

Wが $C_{1-6}$ アルキレン基（好ましくはメチレン）；

- 25 XがCHまたはN；

XaがCH；

YがOまたは $CR^6R^7$ 、かつ $R^6$ および $R^7$ が同一または異なって、それぞれ水素原子またはヒドロキシ基；

$R^1$ が水素原子またはハロゲン原子；

$R^1$ が水素原子；

$R^2$ が水素原子； $C_{1-6}$ アルキル基； $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基；またはニトロ基で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリールスルホニル基；

$R^3$ および $R^4$ が同一または異なって、それぞれ水素原子またはハロゲン原

5 子；かつ

$R^5$ がヒドロキシ基または $C_{1-6}$ アルコキシ基（好ましくはヒドロキシ基）；である化合物。

[化合物B]

10  $A_r$ が

(1)置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（好ましくは、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{6-14}$ アリール基、 $C_{6-14}$ アリールオキシ基などから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基）；

15 (2)ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基などから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基；

(3) $C_{7-16}$ アラルキルオキシ基；

(4)置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基（好ましくは、(a)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基；(b) $C_{3-8}$ シクロアルキル基；(c)カルボキシ

20 ル基；(d)モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基；(e)含窒素複素環-カルボニル基（好ましくはモルホリノカルボニル）；(f) $C_{1-6}$ アルキルチオ基；(g) $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基；(h)ヒドロキシ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基などから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい複素環基（好ましくはフリル、ピリジル、チエニル、ピラゾリル、チアゾリル、

25 オキサゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキセタニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、オキソピロリジニル、ジオキソピロリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1,1-ジオキシドテトラヒドロチオピラニル）；(i) $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{1-6}$ アルキル-カルボニ



ルアミノ基；などから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい  
C<sub>1-6</sub>アルコキシ基)；

(5) ヒドロキシ基；

(6) C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルオキシ基；

5 (7) トリ-C<sub>1-6</sub>アルキルシリルオキシ基；

(8) C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基などから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい複素環オキシ基（好ましくはピリジルオキシ、テトラヒドロピラニルオキシ、テトラヒドロチオピラニルオキシ、1,1-ジオキシドテトラヒドロチオピラニルオキシ）；および

10 (9) C<sub>1-6</sub>アルコキシ基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基；から選ばれる1～3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、フェニル、ナフチル、チアゾリル、ピラゾリル、インドリルまたはジヒドロキノリニル；

環Bが

(1) C<sub>1-6</sub>アルコキシ-C<sub>1-6</sub>アルコキシ基などから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリール基；

(2) C<sub>7-16</sub>アラルキルオキシ基；

(3) C<sub>1-6</sub>アルコキシ基；

(4) C<sub>1-6</sub>アルキル基；および

(5) C<sub>2-6</sub>アルケニル基；

20 から選ばれる1～3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、ベンゼン環またはピラゾール環；

Vが結合手；-CH<sub>2</sub>-；-O-；-CH<sub>2</sub>O-；C<sub>1-6</sub>アルキル基およびC<sub>7-16</sub>アラルキル基から選ばれる置換基をそれぞれ有していてもよい、-NH-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-NH-または-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-；または-CH=N

25 -；

YがOまたはCR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>であり、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>が同一または異なって、それぞれ水素原子またはヒドロキシ基を示すか、R<sup>7</sup>がR<sup>1a</sup>と結合して4～8員環（好ましくは5ないし7員の単環式芳香族複素環（好ましくは、フラン、チオフェ

ン) および5ないし7員の単環式非芳香族複素環 (好ましくは、ジヒドロフラン、ジヒドロチオフェン) ) を形成し;

$R^1$  が水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基またはハロゲン原子;

$R^{1a}$  が水素原子; かつ

- 5  $W$ 、 $X$ 、 $Xa$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  が前記 [化合物A] と同一である化合物。

#### [化合物C]

環Bが

- 10 (1)  $C_{1-6}$  アルコキシ- $C_{1-6}$  アルコキシ基などから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール基;
- (2)  $C_{7-16}$  アラルキルオキシ基;
- (3)  $C_{1-6}$  アルコキシ基;
- (4)  $C_{1-6}$  アルキル基; および
- 15 (5)  $C_{2-6}$  アルケニル基;
- から選ばれる1~3個の置換基を有していてもよいインダン環;

$W$  が結合手; かつ

$Ar$ 、 $V$ 、 $X$ 、 $Xa$ 、 $Y$ 、 $R^1$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  が前記 [化合物B] と同一である化合物。

20

#### [化合物D]

$Ar$  が

- (1) 置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (好ましくは、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{6-14}$  アリール基、 $C_{6-14}$  アリールオキシ基などから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基) ;
- 25 (2) ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基などから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール基;
- (3)  $C_{7-16}$  アラルキルオキシ基;

- (4) 置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基 (好ましくは、(a) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基；(b)  $C_{3-8}$  シクロアルキル基；(c) カルボキシ基；(d) モノーまたはジ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル基；(e) 含窒素複素環-カルボニル基 (好ましくはモルホリノカルボニル)；(f)  $C_{1-6}$  アルキルチオ基；(g)  $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基；(h) ヒドロキシ基、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基などから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい複素環基 (好ましくはフリル、ピリジル、チエニル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキセタニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、オキソピロリジニル、ジオキソピロリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1,1-ジオキシドテトラヒドロチオピラニル、1-オキシドテトラヒドロチオピラニル)；(i)  $N-C_{1-6}$  アルキル- $N-C_{1-6}$  アルキル-カルボニル-アミノ基；(j) モノーまたはジ- $C_{1-6}$  アルキルホスホノ基；などから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基)；
- 5 (5) ヒドロキシ基；
- (6)  $C_{1-6}$  アルキルスルホニルオキシ基；
- (7) トリ- $C_{1-6}$  アルキル-シリルオキシ基；
- (8)  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基などから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい複素環オキシ基 (好ましくはピリジルオキシ、テ
- 10 ラヒドロピラニルオキシ、テトラヒドロチオピラニルオキシ、1,1-ジオキシドテトラヒドロチオピラニルオキシ、1-オキシドテトラヒドロチオピラニルオキシ)；
- (9)  $C_{1-6}$  アルコキシ基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基；および
- 25 (10) 1 ないし 3 個の  $C_{1-6}$  アルキル基で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールオキシ基；
- から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよい、フェニル、ナフチル、チアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、インドリル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニルまたは 1-ピペリジニル；

環Bが

- (1)  $C_{1-6}$ アルコキシ- $C_{1-6}$ アルコキシ基などから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基；
- (2)  $C_{7-16}$ アラルキルオキシ基；
- 5 (3)  $C_{3-8}$ シクロアルキル基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基；
- (4)  $C_{1-6}$ アルキル基；
- (5)  $C_{2-6}$ アルケニル基；
- (6)  $C_{1-6}$ アルキルスルホニルオキシ基；および
- (7)  $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基；
- 10 から選ばれる1～3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、ベンゼン環またはピラゾール環；

Vが結合手； $-O-$ ； $-CH=N-$ ；または $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{7-16}$ アラルキル基および $C_{6-14}$ アリール基から選ばれる置換基をそれぞれ有していてもよい、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-NH-CH_2-$ 、 $-CH_2$

- 15  $-NH-$ もしくは $-CH_2-NH-CH_2-$ ；

XおよびX<sup>a</sup>が同一または異なって、それぞれCHまたはN；

R<sup>1a</sup>が水素原子またはハロゲン原子；かつ

W、Y、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が前記〔化合物B〕と同一である化合物。

20

〔化合物E〕

環Bが

- (1)  $C_{1-6}$ アルコキシ- $C_{1-6}$ アルコキシ基などから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基；
- 25 (2)  $C_{7-16}$ アラルキルオキシ基；
- (3)  $C_{3-8}$ シクロアルキル基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基；
- (4)  $C_{1-6}$ アルキル基；
- (5)  $C_{2-6}$ アルケニル基；
- (6)  $C_{1-6}$ アルキルスルホニルオキシ基；および

(7)  $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基；

から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよいインダン環；

Wが結合手；かつ

Ar、V、X、Xa、Y、 $R^1$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ が前記〔化合物  
5 D〕と同一である化合物。

〔化合物F〕

6-([4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル)  
アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸 塩酸塩 (実施例 8

10 6)；

3-{4-[(4'-[2-(エチルスルホニル)エトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-  
イル]メチル)アミノ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸 メタンスルホン酸塩  
(実施例 146)；

3-{4-[(2',6'-ジメチル-4'-[3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロポキシ]ビ  
15 フェニル-3-イル]メチル)アミノ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸 ベンゼン  
スルホン酸塩 (実施例 149)；

3-{2-フルオロ-4-[(4'-[(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チ  
オピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル)アミ  
ノ]フェニル}プロパン酸 (実施例 188)；

20 3-{4-[(4'-[(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)オキシ]-  
2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル)アミノ]-2-フルオロフェニル}プロ  
パン酸 メタンスルホン酸塩 (実施例 204)；

3-[4-([4'-(2-エトキシエトキシ)-2',3',5',6'-テトラメチルビフェニル-3-  
イル]メチル)アミノ]-2-フルオロフェニル]プロパン酸 塩酸塩 (実施例 23

25 1)；

3-{4-[(4-{4-[2-(エチルスルホニル)エトキシ]-2,6-ジメチルフェニル}-2,3-  
ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アミノ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸 塩酸  
塩 (実施例 268)；

3-[2-フルオロ-4-({4-[(3-メチルブチル){4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール-2-イル}アミノ)メチル]ベンジル}アミノ)フェニル]プロパン酸 (実施例 274) ;

3-[4-({4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-3-イソプロポキシベンジル}アミノ)-2,6-ジフルオロフェニル]プロパン酸 (実施例 284) ; および

3-{2-フルオロ-4-[(4'-[(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)メチル]アミノ}フェニル}プロパン酸 カルシウム塩 (実施例 314)。

10

本発明の 化合物 (1) および化合物 (1') (特に断りのない限り、これらをまとめて化合物 (I) とする) の塩としては、例えば金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。

15 ここで、金属塩の好適な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩 ; カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2,6-ルチジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、アルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、アスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

20

25

これらの塩のうち、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物 (I) が酸性官能基を有する場合にはアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩等の金属

塩；アンモニウム塩等が、また、化合物（I）が塩基性官能基を有する場合には、例えば無機酸との塩または有機酸との塩が好ましい。

- 化合物（I）およびそのプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物（I）に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（I）に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物（I）に変化する化合物をいう。

- 化合物（I）のプロドラッグとしては、化合物（I）のアミノ基がアシル化、アルキル化またはリン酸化された化合物（例えば、化合物（I）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等）；化合物（I）の水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化またはホウ酸化された化合物（例えば、化合物（I）の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等）；化合物（I）のカルボキシ基がエステル化またはアミド化された化合物（例えば、化合物（I）のカルボキシ基がC<sub>1-6</sub>アルキルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等）等が挙げられ、なかでも化合物（I）のカルボキシ基がメチル、エチル、tert-ブチルなどのC<sub>1-6</sub>アルキル基でエステル化された化合物が好ましい。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物（I）から製造することができる。

また、化合物（I）のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような生理的条件下で化合物（I）に変化するものであってもよい。

以下に、化合物（I）の製造法を説明する。

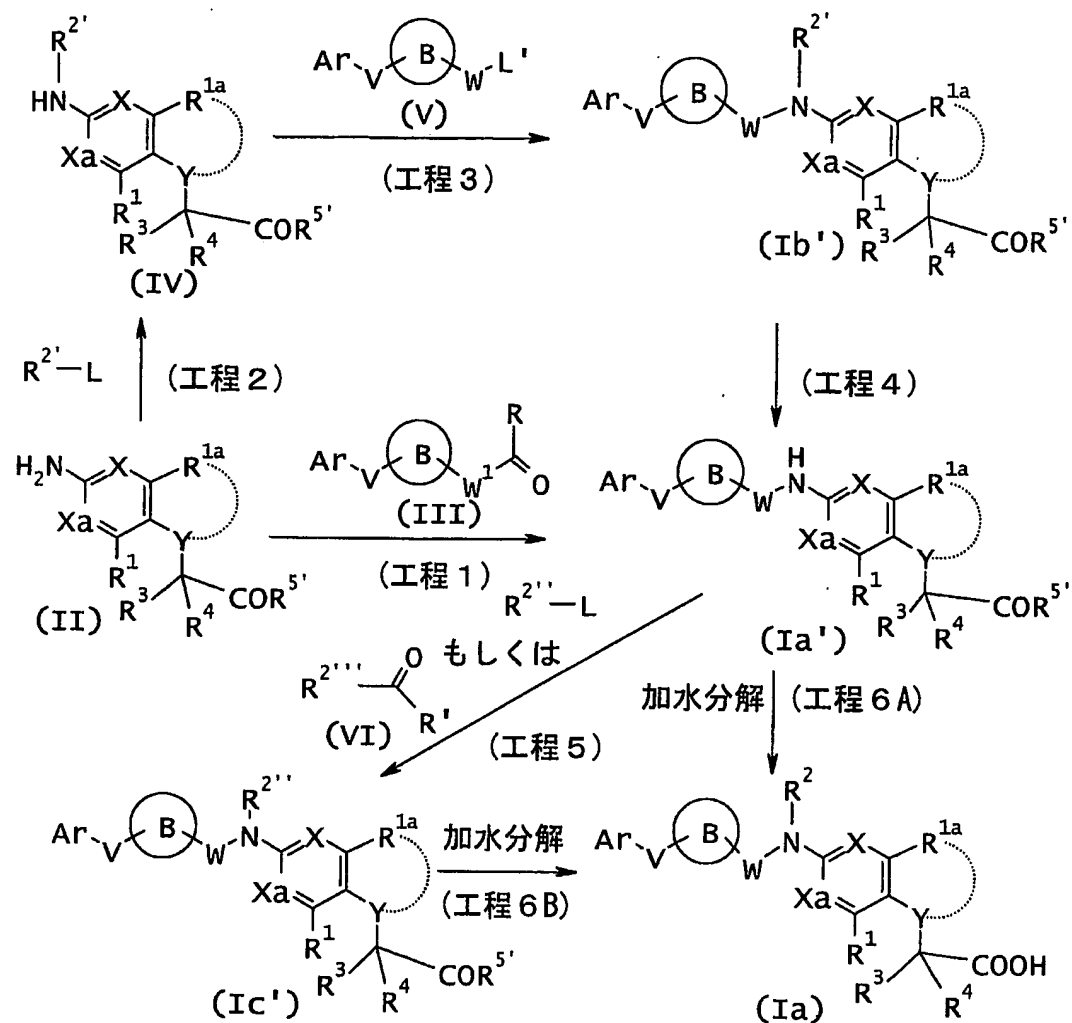
以下の反応式における略図中の化合物の各記号は、特に記載のないかぎり前記と同意義を示す。反応式に記載された各化合物は、反応を阻害しないのであれば、塩を形成していてもよく、かかる塩としては、化合物（I）の塩と同様なものが挙げられる。

- 5      また、各工程で得られた化合物は反応液のまま粗生成物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、さらに再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの分離手段により容易に精製することができる。

- 10      化合物（I）（例えば下式（Ia）、（Ia'）、（Ib'）および（Ic'）で表される化合物（それぞれ化合物（Ia）、化合物（Ia'）、化合物（Ib'）、化合物（Ic'）と略す））は、例えば以下の反応式1で示される方法またはこれに準じた方法に従って製造することができる。



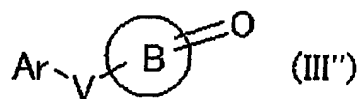
## 反応式 1



## &lt;工程 1&gt;

化合物 (Ia') は、式 (II) で表される化合物と式 (III) で表される化合物 (それぞれ化合物 (II)、化合物 (III) と略す) とを反応させることにより製造することができる。

ただし、化合物 (Ia') における W が結合手である場合、本工程は、化合物 (III) の代わりに、式



で表される化合物 (化合物 (III'') と略す) を用いて行われる。

工程 1 において、 $R^{5'}$  は置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基を、 $W^1$  は結合手または  $C_{1-5}$  アルキレン基を、 $R$  は水素原子または  $C_{1-5}$  アルキル基を、他の記号は前記と同義を示す。

5  $W^1$  で示される  $C_{1-5}$  アルキレン基としては、 $W$  として例示した  $C_{1-6}$  アルキレン基のうち、炭素数が 1 ～ 5 のものが挙げられる。

$R$  で示される  $C_{1-5}$  アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルなどが挙げられる。

化合物 ( $Ia'$ ) は、化合物 (II) と化合物 (III) とを還元アミノ化反応 (例  
10 えば、第 4 版実験化学講座、第 20 巻、282-284、366-368 頁 (日本化学会編) ; ジャーナル オブ ザ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.)、93 巻、2897-2904 頁、1971 年 ; シンセシス (Synthesis)、135 頁、1975 年などに記載) に付すことにより製造することができる。該還元アミノ化反応では、化合物 (II) と化合物 (III) との脱  
15 水反応によって生成したイミン体を、還元反応に付すことにより化合物 ( $Ia'$ ) を得る。

脱水反応は、モレキュラーシーブ等の脱水剤あるいは塩化亜鉛、塩化ホスホリル、三フッ化ホウ素、四塩化チタンなどの触媒を系中に加えることにより、促進される。

20 還元反応は、通常還元剤を用い、常法に従って行われる。該還元剤としては、例えば水素化アルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化トリブチルすずなどの金属水素化物 ; 水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウムなどの金属水素錯化合物 ; ボランテトラヒドロフラン錯体、ボランジメチルスル  
25 フィド錯体などのボラン錯体 ; テキシルボラン、ジシァミルボランなどのアルキルボラン類 ; ジボラン ; 亜鉛、アルミニウム、すず、鉄などの金属類 ; ナトリウム、リチウムなどのアルカリ金属 / 液体アンモニア (バーチ還元) などが挙げられる。還元剤の使用量は、還元剤の種類によって適宜決定される。例えば金属水素化物、金属水素錯化合物、ボラン錯体、アルキルボラン類またはジボランの使

用量は、化合物 (II) 1 モルに対し、それぞれ約 0.25 ～ 約 10 モル、好ましくは約 0.5 ～ 約 5 モルであり、金属類（バーチ還元で使用するアルカリ金属を含む）の使用量は、化合物 (II) 1 モルに対し、約 1 ～ 約 20 モル、好ましくは約 1 ～ 約 5 モルである。

- 5     また、該還元反応は、水素添加反応により行うこともできる。この場合、例えばパラジウム炭素、パラジウム黒、二酸化白金、ラネーニッケル、ラネーコバルトなどの触媒が用いられる。該触媒の使用量は、化合物 (II) 1 モルに対し、約 5 ～ 約 1000 重量%、好ましくは約 10 ～ 約 300 重量%である。水素添加反応は、ガス状水素の代わりに種々の水素源を用いることによっても行われる。
- 10    このような水素源としては、例えばギ酸、ギ酸アンモニウム、ギ酸トリエチルアンモニウム、ホスフィン酸ナトリウム、ヒドラジンなどが挙げられる。水素源の使用量は、化合物 (II) 1 モルに対し、約 1 ～ 約 10 モル、好ましくは約 1 ～ 約 5 モルである。

- 本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒と
- 15    しては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、tert-ブチルアルコールなどのアルコール類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；シクロヘキサン、
- 20    ヘキサンなどの飽和炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホルアミドなどのアミド類；ギ酸、酢酸、プロパン酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸などの有機酸類などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。

- 反応時間は用いる試薬や溶媒により異なるが、通常10分間～100時間、好
- 25    ましくは30分間から50時間である。反応温度は通常-20～100℃、好ましくは0～80℃である。

化合物 (III) の使用量は、化合物 (II) 1 モルに対し、約 0.5 ～ 約 5 モル、好ましくは約 1 ～ 約 2 モルである。

化合物 (II) と化合物 (III'') との反応は、化合物 (II) と化合物 (III) との反応と同様にして行われる。

## <工程 2>

式 (IV) で表される化合物 (化合物 (IV) と略す) は、化合物 (II) と式:

- 5  $R^{2'}-L$  で表される化合物 (化合物  $R^{2'}-L$  と略す) とを反応させることにより製造することができる。

工程 2 において、 $R^{2'}$  はアシル基を、 $L$  は脱離基を、他の記号は前記と同義を示す。

- $R^{2'}$  で示されるアシル基としては、例えば 2-ニトロベンゼンスルホニル、  
10 4-ニトロベンゼンスルホニル、2, 4-ジニトロベンゼンスルホニル、メタンスルホニル、エタンスルホニル、ベンゼンスルホニル、p-トルエンスルホニルなどの置換スルホニル基；トリクロロアセチル、トリフルオロアセチルなどの置換カルボニル基などが挙げられる。

- $L$  で示される脱離基としては、例えばハロゲン原子 (例：フッ素、塩素、臭素、  
15 ヨウ素)、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルスルホニルオキシ基 (例：メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリクロロメタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ)、置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリールスルホニルオキシ基 (例えば、 $C_{1-6}$  アルキル基 (例：メチル、エチル)、 $C_{1-6}$  アルコキシ基 (例：メトキシ、エトキシ) およびニト  
20 ロから選ばれる置換基を 1~3 個有していてもよい  $C_{6-10}$  アリールスルホニルオキシ基 (例：フェニルスルホニルオキシ、ナフチルスルホニルオキシ) など；具体例としては、フェニルスルホニルオキシ基、m-ニトロフェニルスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基など)、アシルオキシ基 (例：トリクロロアセトキシ、トリフルオロアセトキシなど) などが挙げられる。

- 25 化合物 (IV) は、自体公知の方法、例えば化合物 (II) と化合物  $R^{2'}-L$  とを、塩基の存在下に反応させることにより製造することができる。

塩基としては、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属；水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなどの水酸化アルカリ土類金属；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの炭酸ア

ルカリ金属；トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ピコリン、ルチジン、4-ジメチルアミノピリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] - 5-ノネン、1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] - 7-ウンデセンなどの有機塩基類などが挙げられる。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；シクロヘキサン、ヘキサンなどの飽和炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホルアミドなどのアミド類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類；アセトン、エチルメチルケトンなどのケトン類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などの溶媒あるいはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は用いる試薬や溶媒により異なるが、通常10分間～100時間、好ましくは30分間から50時間である。反応温度は通常-30～100℃、好ましくは0～80℃である。

化合物R<sup>2</sup>-Lの使用量は、化合物(II) 1モルに対し、約0.5～約5モル、好ましくは約1～約3モルである。また、塩基の使用量は、化合物(II) 1モルに対し、約1～約10モル、好ましくは約1～約3モルである。

### <工程3>

化合物(Ib')は、化合物(IV)と式(V)で表される化合物(化合物(V)と略す)とを反応させることにより製造することができる。

工程3において、L'は脱離基もしくはヒドロキシ基を、他の記号は前記と同義を示す。L'で示される脱離基としては、前記Lとして例示したものが用いられる。

(i) L' がヒドロキシ基の場合、化合物 (Ib') は、化合物 (IV) と化合物 (V) とを光延反応 (例えばシンセシス (Synthesis)、1-27頁、1981年; テトラヘドロン レターズ (Tetrahedron Lett.)、36巻、6373-6374頁、1995年; テトラヘドロン レターズ (Tetrahedron Lett.)、38巻、5831-5834頁、1997年などに記載) に付すことにより製造することができる。該反応では、化合物 (IV) と化合物 (V) とを、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、1, 1' -(アゾジカルボニル)ジピペリジンなどのアゾジカルボキシラート類およびトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンなどのホスフィン類の存在下で反応させる。

10 本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。該溶媒としては、工程2で例示した溶媒が用いられる。

反応時間は通常5分間~100時間、好ましくは30分間~72時間である。  
反応温度は通常-20~200℃、好ましくは0~100℃である。

化合物 (V) の使用量は、化合物 (IV) 1モルに対し、約1~約5モル、好ましくは約1~約2モルである。

該アゾジカルボキシラート類およびホスフィン類の使用量は、それぞれ化合物 (IV) 1モルに対し、約1~約5モル、好ましくは約1~約2モルである。

(ii) L' が脱離基の場合、化合物 (Ib') は、化合物 (IV) と化合物 (V) とを塩基の存在下に反応させることにより製造できる。

20 該塩基としては、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属; 水酸化バリウムなどの水酸化アルカリ土類金属; 炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの炭酸アルカリ金属; 炭酸水素ナトリウムなどの炭酸水素アルカリ金属; 酢酸ナトリウム、酢酸アンモニウムなどの酢酸塩; ピリジン、ルチジンなどの芳香族アミン類; トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリンなどの三級アミン類; 水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物; ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメ

チルジシラジドなどの金属アミド類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシドなどの炭素数1ないし6のアルカリ金属アルコキシド類などが挙げられる。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。該溶媒としては、

- 5 工程2で例示したものが用いられる。

化合物(V)の使用量は、化合物(IV) 1モルに対し、約0.8～約10モル、好ましくは約0.9～約2モルである。また、塩基の使用量は、化合物(IV) 1モルに対し、約1～約10モル、好ましくは約1～約3モルである。

- 10 反応時間は通常10分間～12時間、好ましくは20分間～6時間である。反応温度は通常-70～150℃、好ましくは-20～100℃である。

#### <工程4>

化合物(Ia')は、化合物(Ib')のR<sup>2'</sup>を脱離させることにより製造することができる。

- 15 化合物(Ia')は、例えばテトラヘドロン レターズ (Tetrahedron Lett.)、36巻、6373-6374頁、1995年；テトラヘドロン レターズ (Tetrahedron Lett.)、38巻、5831-5834頁、1997年；有機合成化学協会誌、59巻、779-789頁、2001年；などに記載の方法あるいはそれに準じた方法に従うか、あるいは自体公知の脱保護反応によって製造することができる。

- 20 R<sup>2'</sup>が例えば2-ニトロベンゼンスルホニル基、4-ニトロベンゼンスルホニル基または2,4-ジニトロベンゼンスルホニル基の場合、化合物(Ib')を、塩基の存在下、チオフェノール、ベンジルメルカプタン、メルカプト酢酸、2-メルカプトエタノールなどのチオール類と反応させるか、大過剰のメチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、ブチルアミンなどのアミン類と反応させる。
- 25

該塩基としては、工程2で例示したものが用いられる。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。該溶媒としては、工程2で例示したものが用いられるが、本工程での溶媒としては、例えばN,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホ

ルアミドなどのアミド類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類などが好ましい。

- チオール類の使用量は、化合物 (Ib') 1 モルに対し、約 1 ～ 約 10 モル、  
5 好ましくは約 1 ～ 約 3 モルである。また、塩基の使用量は、化合物 (Ib') 1 モルに対し、約 1 ～ 約 10 モル、好ましくは約 2 ～ 約 6 モルである。

アミン類の使用量は、化合物 (Ib') 1 モルに対し、約 5 ～ 約 100 モル、好ましくは約 10 ～ 約 30 モルである。

- 反応時間は通常 1 分間～24 時間、好ましくは 5 分間～6 時間である。反応温度は通常 -20 ～ 150℃、好ましくは -10 ～ 100℃である。  
10

#### <工程 5>

化合物 (Ic') は、化合物 (Ia') と式： $R^{2''}-L$  で表される化合物（化合物  $R^{2''}-L$  と略す）あるいは (VI) で表される化合物（化合物 (VI) と略す）とを反応させることにより製造することができる。

- 15 工程 5 において、式中、 $R^{2''}$  は  $C_{1-6}$  アルキル基または置換されていてもよいアシル基を、 $R^{2''}$  は  $C_{1-5}$  アルキル基を、 $R'$  は水素原子または  $C_{1-4}$  アルキル基を、他の記号は前記と同義を示す。

$R^{2''}$  で示される  $C_{1-5}$  アルキル基としては、前記  $R$  として例示したものが用いられる。

- 20  $R'$  で示される  $C_{1-4}$  アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどが挙げられる。

- $R^{2''}$  が  $C_{1-6}$  アルキル基である化合物 (Ic') は、工程 3 で例示した化合物 (IV) と  $L'$  が脱離基である化合物 (V) との反応と同様にして、化合物  
25 (Ia') と化合物  $R^{2''}-L$  とを反応させることにより、あるいは工程 1 で例示した化合物 (II) と化合物 (III) との還元アミノ化反応と同様にして、化合物 (Ia') と化合物 (VI) とを反応させることにより製造することができる。

$R^{2''}$  がアシル基である化合物 (Ic') は、工程 2 と同様にして、化合物 (Ia') と化合物  $R^{2''}-L$  とを反応させることにより製造することができる。



## &lt;工程 6 A&gt;

R<sup>2</sup>が水素原子である化合物 (Ia) は、化合物 (Ia') を加水分解反応に付すことにより製造することができる。

該加水分解反応は、酸または塩基を用い、常法にしたがって行われる。

- 5 酸としては、例えば塩酸、硫酸などの鉱酸類；三塩化ホウ素、三臭化ホウ素などのルイス酸類；トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸類などが挙げられる。ここで、ルイス酸は、チオールまたはスルフィドと併用することもできる。

- 塩基としては、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、  
10 などの水酸化アルカリ金属；水酸化バリウムなどの水酸化アルカリ土類金属；炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸アルカリ金属；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシドなどの炭素数 1 ないし 6 のアルカリ金属アルコキシド；トリエチルアミン、イミダゾール、ホルムアミジンなどの有機塩基類（水和物を含む）などが挙げられる。酸または塩基の使用量は、化合物 (Ia') 1 モルに対し、約 0.5～約 10 モル、好ましくは約 0.5～約 6 モルである。
- 15

- 加水分解反応は、無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行われる。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類；ベンゼン、トルエンなどの  
20 芳香族炭化水素類；シクロヘキサン、ヘキサンなどの飽和炭化水素類；ギ酸、酢酸などの有機酸類；テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピ  
25 オニトリルなどのニトリル類；アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；水などの溶媒あるいはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は通常 10 分間～100 時間、好ましくは 10 分間～24 時間である。  
反応温度は通常 -10～200℃、好ましくは 0～120℃である。

## &lt;工程 6 B&gt;

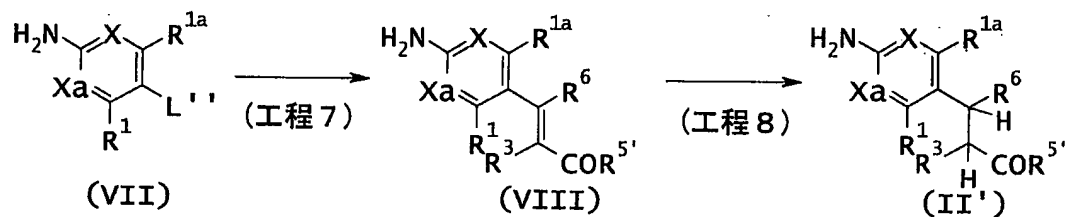
$R^2$ が $R^{2'}$ 、すなわち $C_{1-6}$ アルキル基または置換されていてもよいアシル基である化合物 (Ia) は、化合物 (Ic') を加水分解反応に付すことにより製造することができる。

- 5 該加水分解反応は工程 6 A と同様にして、またはそれに準じた方法に従って行うことができる。

反応式 1 で用いられる化合物 (II)、(III)、(III')、(V)、(VI)、 $R^2-L$  および化合物  $R^{2'}-L$  は、市販品として容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

- 10 例えば化合物 (II) のうち、Y が  $CHR^6$  であり、かつ  $R^4$  が水素原子である化合物 (II') は、例えば反応式 2 A で示される方法またはこれに準じた方法に従って製造することができる。

## 反応式 2 A



[式中、 $L''$  は脱離基を、その他の記号は前記と同義を示す]

## 15 &lt;工程 7&gt;

式 (VIII) で表される化合物 (化合物 (VIII) と略す) は、式 (VII) で表される化合物 (化合物 (VII) と略す) をヘック (Heck) 反応に付すことにより製造することができる。

- 20  $L''$  で示される脱離基としては、前記  $L$  として例示したものが用いられるが、本工程での脱離基としては、ハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基などが好ましい。

化合物 (VIII) は、化合物 (VII) を用いて、自体公知の方法、例えばオーガニック リアクションズ (Org. Reactions)、27 巻、345-390 頁、1982 年に記載の方法、またはこれに準じた方法に従って製造することができる。

化合物 (VIII) は、例えば化合物 (VII) をパラジウム触媒および塩基の存在下で、 $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和エステルと反応させることにより製造することができる。

該 $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和エステルとしては、例えばアクリル酸メチル、アクリル酸エチル、アクリル酸ブチル、クロトン酸メチルなどが用いられる。

- 5 該パラジウム触媒としては、酢酸パラジウム (II)、塩化パラジウム (II)、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II)、ジプロモビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II)、ジヨードビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II)、ジクロロビス (トリトリルホスフィン) パラジウム (II)、クロロフェニルビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) などが用いられる。

該パラジウム触媒の使用量は、化合物 (VII) 1 モルに対し、約 0.000001 ~ 約 5 モル、好ましくは約 0.0001 ~ 約 1 モルである。

- 本反応では、該パラジウム触媒に対し、約 1 ~ 50 モル、好ましくは約 2 ~ 20 モルのホスフィン配位子を共存させることにより、反応を有利に進めることができる場合がある。該ホスフィン配位子としては、例えばトリフェニルホスフィン、トリス (2-メチルフェニル) ホスフィンなどのトリアリールホスフィン類；1, 2-ビス (ジフェニルホスフィノ) エタン、1, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン、1, 4-ビス (ジフェニルホスフィノ) ブタンなどのビス (ジアリールホスフィノ) アルキル類などが用いられる。

- 20 塩基としては、例えばジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミンなどの二級アミン類；トリエチルアミン、トリブチルアミン、テトラメチルエチレンジアミンなどの三級アミン類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの炭酸塩類などが用いられる。

- 本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。溶媒としては、工程 2 で例示した溶媒が用いられるが、本工程での溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホルアミドなどのアミド類；アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類などが好ましい。

本反応はアルゴン等の不活性ガス中で行うことが好ましい。

該アクリル酸エステルおよび塩基の使用量は、通常、化合物 (VII) 1 モルに対し、それぞれ約 1 ～約 10 モル、好ましくは約 1 ～約 3 モルである。

反応時間は用いる試薬、触媒、塩基、反応溶媒の量や種類、反応温度によっても異なるが、通常 1 ～100 時間、好ましくは 5 ～80 時間である。反応温度は  
5 通常 10 ～200℃、好ましくは 20 ～150℃である。

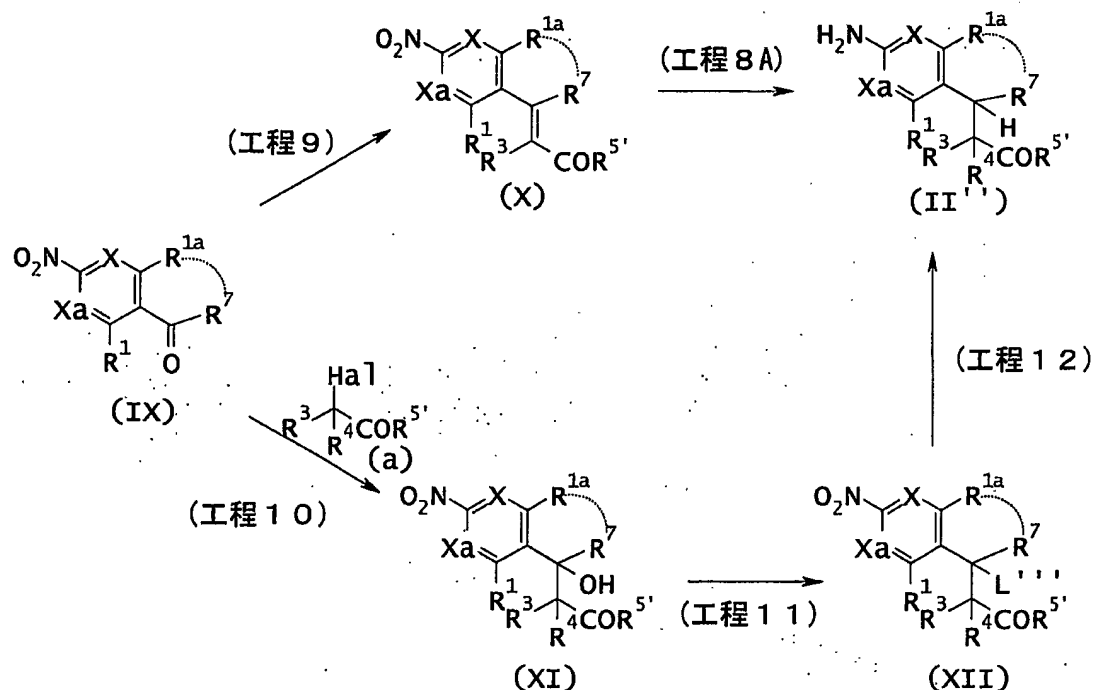
#### <工程 8>

化合物 (II') は、化合物 (VIII) を水素添加反応に付すことにより製造することができる。

水素添加反応は、工程 1 で例示した水素添加反応と同様にして行うことができる。  
10 る。

化合物 (II) のうち、Y が CHR<sup>7</sup> である化合物 (II') は、例えば反応式 2B で示される方法またはこれに準じた方法に従って製造することができる。

#### 反応式 2B



[式中、L' は脱離基を、他の記号は前記と同義を示す]

#### 15 <工程 9>

式 (X) で表される化合物 (化合物 (X) と略す) は、式 (IX) で表される化合物 (化合物 (IX) と略す) と、(i) アルキルホスホン酸ジエステルの塩基処理

により生成するホスホナートカルボアニオンまたは(ii)トリフェニルホスフィンイリドとを反応させることにより、E体またはZ体の配置異性体単独あるいはE体およびZ体の配置異性体混合物として製造される。

本工程は、自体公知の方法、例えばジャーナル オブ ザ ケミカル ソサイエ  
5 ティー パーキン トランスアクションズ 1 (J. Chem. Soc. Perkin Trans.  
1)、2895-2900頁、1996年などに記載の方法、またはそれに準じた方法に従って行うことができる。

アルキルホスホン酸ジエステルまたはトリフェニルホスフィンイリドとしては、  
例えばジエチルホスホノ酢酸エチル、ジエチルホスホノ酢酸 *tert*-ブチル、  
10 ジエチルホスホノ-2-フルオロ酢酸エチル、(カルボエトキシメチレン)トリ  
フェニルホスホラン、(*tert*-ブトキシカルボニルメチレン)トリフェニル  
ホスホランなどが用いられる。

アルキルホスホン酸ジエステルまたはトリフェニルホスフィンイリドの使用量  
は、化合物 (IX) 1モルに対し、約1~約3モル、好ましくは約1~約2モル  
15 である。

当該塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの水素化アルカリ金属；例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属；水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなどの水酸化アルカリ土類金属；炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸アルカリ金属；例えば  
20 炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの炭酸水素アルカリ金属；例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド等の炭素数1ないし6のアルカリ金属アルコキシド；例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、1, 5-ジアザビシクロ [4. 3.  
25 0] -5-ノネン、1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセンなどの有機塩基類；メチルリチウム、*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウムなどの有機リチウム類；リチウムジイソプロピルアミド等のリチウムアミド類等（水和物も含む）が挙げられる。

塩基の使用量は、化合物 (IX) 1 モルに対し、約 1 ～ 約 5 モル、好ましくは約 1 ～ 約 2 モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。該溶媒としては、工程 2 で例示した溶媒が用いられる。

- 5 反応時間は通常 1 時間～ 5 0 時間、好ましくは 1 時間～ 1 0 時間である。反応温度は通常  $-78 \sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは  $0 \sim 150^{\circ}\text{C}$  である。

<工程 8 A>

$\text{R}^4$  が水素原子である化合物 (II'') は、化合物 (X) を水素添加反応に付すことにより製造することができる。

- 10 水素添加反応は、工程 1 で例示した水素添加反応と同様にして行うことができる。

<工程 10>

式 (XI) で表される化合物 (化合物 (XI) と略す) は、化合物 (IX) および式 (a) で表わされる化合物 (化合物 (a) と略す) をリフォーマツキー

- 15 (Reformatsky) 反応に付すことにより製造することができる。

H a 1 はハロゲン原子 (例、塩素、臭素) を示す。

リフォーマツキー反応は自体公知の方法、例えばジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.)、41 巻、3008-3014 頁、1998 年などに記載の方法、またはこれに準じた方法に従って行うことができる。

- 20 <工程 11>

式 (XII) で表される化合物 (化合物 (XII) と略す) は、化合物 (XI) の水酸基を脱離基  $\text{L}''$  に変換することにより、製造することができる。

$\text{L}''$  で示される脱離基としては、前記  $\text{L}$  として例示したものが用いられるが、本工程での脱離基としては、ベンゼンスルホニルオキシ基、p-トルエンス

- 25 ルホニルオキシ基などのアリールスルホニルオキシ基が好ましい。

本工程は自体公知の方法、例えばジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.)、39 巻、878-881 頁、1974 年などに記載の方法、またはこれに準じた方法に従って行うことができる。

<工程 12>

化合物 (II'') は、化合物 (XII) の L''' を、接触還元反応の条件下で脱離させることにより、製造することができる。

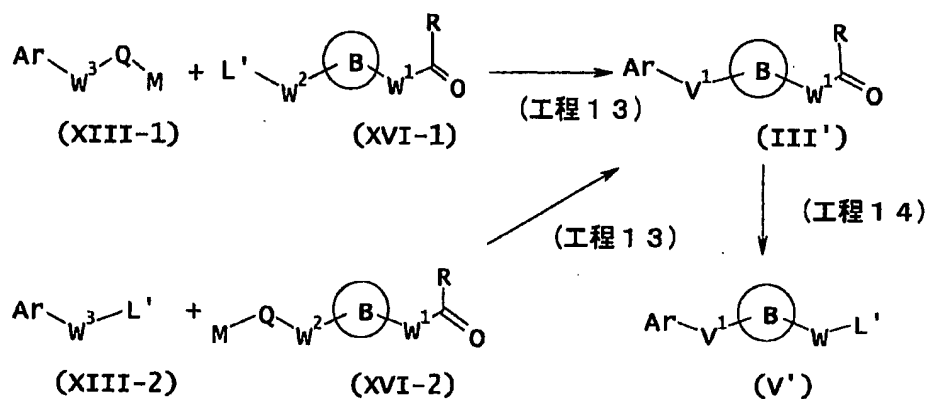
本工程は自体公知の方法、例えばジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.)、39巻、878-881頁、1974年などに記載の方法、またはこれに準じた方法に従って行うことができる。

また、化合物 (II) のうち、YがOである化合物は、自体公知の方法、例えばジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.)、43巻、3052-3066頁、2000年などに記載の方法、またはこれに準じた方法に従って行うことができる。

- 10 化合物 (III) のうち、VがV<sup>1</sup> (V<sup>1</sup>は結合手、置換されていてもよいC<sub>1-3</sub>アルキレン基、-W<sup>3</sup>-N(R<sup>A</sup>)-W<sup>2</sup>、-W<sup>3</sup>-O-W<sup>2</sup>または-W<sup>3</sup>-S(O)<sub>k23</sub>-W<sup>2</sup>を示す)である化合物 (III') は、例えば反応式3で示される方法またはこれに準じた方法に従って製造することができる。

- V<sup>1</sup>で示される「置換されていてもよいC<sub>1-3</sub>アルキレン基」としては、例えば前記Vにおいて例示した置換基をそれぞれ1または2個有していてもよいメチレン、エチレンまたはプロピレンが挙げられる。

### 反応式3



- [式中、W<sup>2</sup>およびW<sup>3</sup>は同一または異なって、それぞれ結合手または置換されていてもよいC<sub>1-2</sub>アルキレン基、Qは-N(R<sup>A</sup>)-、-O-もしくは-S(O)<sub>k23</sub>-を、R<sup>A</sup>は置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基または置換されて
- 20

いてもよいアシル基を、 $k$  2 3 は前記と同義を、 $M$  は水素原子または金属（例えばカリウム、ナトリウム、リチウム、マグネシウム、銅、水銀、亜鉛、タリウム、ホウ素、スズなどを示し、これらは錯化していてもよい）を、その他の記号は前記と同義を示す]

- 5  $W^2$  および  $W^3$  で示される「置換されていてもよい  $C_{1-2}$  アルキレン基」としては、例えば前記 V において例示した置換基をそれぞれ 1 または 2 個有していてもよいメチレンまたはエチレンが挙げられる。

### <工程 1 3>

- 化合物 (III') は、(i) 化合物 (XIII-1) と化合物 (XVI-1) とを反応させる  
 10 ことにより、あるいは (ii) 化合物 (XIII-2) と化合物 (XVI-2) とを反応させることにより製造することができる。化合物 (XIII-1) と化合物 (XIII-2) は、特に限定しない限り、化合物 (XIII) と総称し、また、化合物 (XVI-1) と化合物 (XVI-2) は、特に限定しない限り、化合物 (XVI) と総称する。

- 化合物 (XIII) と化合物 (XVI) との反応は通常、塩基の存在下に行う。該塩  
 15 基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの水素化アルカリ金属；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属；水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなどの水酸化アルカリ土類金属；炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸アルカリ金属；例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの炭酸水素アルカリ金属；例えばナトリウムメトキシド、  
 20 ナトリウムエトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド等の炭素数 1 ないし 6 のアルカリ金属アルコキシド；例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ピコリン、*N*-メチルピロリジン、*N*-メチルモルホリン、1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] -5-ノネン、1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン、1, 8-ジアザビシクロ [5.  
 25 4. 0] -7-ウンデセンなどの有機塩基類；メチルリチウム、*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウムなどの有機リチウム類；リチウムジイソプロピルアミド等のリチウムアミド類等（水和物を含む）が挙げられる。



化合物 (XIII) と化合物 (XVI) との反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、*tert*-ブタノール等のアルコール類；1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類；ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸 *n*-ブチル等のエステル類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエチレン等のハロゲン化炭化水素類；*n*-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類；*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド等のアミド類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類等；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；スルホラン；ヘキサメチルホスホルアミド；水などの溶媒あるいはこれらの混合溶媒などが好ましい。

化合物 (XIII) と化合物 (XVI) との反応は、一般に金属触媒を用いて促進させることができる。該金属触媒としては、さまざまな配位子を有する金属複合体が用いられ、例えばパラジウム化合物〔例：酢酸パラジウム (II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II)、ジクロロビス(トリエチルホスフィン)パラジウム (II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム-2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル、酢酸パラジウム (II) と1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンの複合体など〕；ニッケル化合物〔例：テトラキス(トリフェニルホスフィン)ニッケル (0)、塩化ビス(トリエチルホスフィン)ニッケル (II)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)ニッケル (II) など〕；ロジウム化合物〔例：塩化トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム (III) など〕；コバルト化合物；銅化合物〔例：酸化銅、塩化銅 (II) など〕；白金化合物などが挙げられる。なかでも、パラジウム化合物、ニッケル化合物および銅化合物が好ましい。これらの金属触媒の使用量は、化合物 (XIII) 1 モルに対し、約 0.000001 ~ 約 5 モル、好ましくは約 0.0001 ~ 約 1 モルである。本反応で酸素に不安定な金属触媒を用いる場合には、

不活性なガス（例えばアルゴンガスもしくは窒素ガス）気流中で反応を行うことが好ましい。

化合物（XVI）の使用量は、化合物（XIII）1モルに対し、約0.1～約10モル、好ましくは約0.5～約2モルである。また、塩基の使用量は、化合物

- 5 （XIII）1モルに対し、約1～約20モル、好ましくは約1～約5モルである。

反応温度は-10～250℃、好ましくは0～150℃である。反応時間は化合物（XIII）、化合物（XVI）、金属触媒、塩基または溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常1分間～200時間、好ましくは5分間～100時間である。

10 <工程14>

化合物（V'）は化合物（III'）から製造することができる。

L'がヒドロキシ基である化合物（V'）は、化合物（III'）を還元反応に付すことによって製造することができる。該還元反応は工程1で例示した還元剤を用い、常法に従って行うことができる。

- 15 L'が脱離基である化合物（V'）は、L'がヒドロキシ基である化合物（V'）（以下、化合物（V''）と略記することがある）を、ハロゲン化剤あるいはスルホニル化剤と反応させることによって製造することができる。

該ハロゲン化剤としては、例えば塩化チオニル、三臭化リン等が用いられ、この場合、L'がハロゲン原子（例えば塩素、臭素など）で示される化合物

- 20 （V'）を製造することができる。

化合物（V''）とハロゲン化剤との反応は、通常反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル、酢酸tert-ブチル等のエステル類などが挙げられる。また、過剰量のハロゲン化剤を溶媒として用いてもよい。

ハロゲン化剤の使用量は、化合物 (V'') 1 モルに対し、通常約 1 ～約 10 モルである。反応温度は、通常 -20 ～ 100℃ である。反応時間は、通常 0.5 ～ 24 時間である。

5 該スルホニル化剤としては、例えば塩化メタンスルホニル、塩化ベンゼンスルホニル、塩化 p-トルエンスルホニル等が用いられ、この場合、L' が例えばメタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ等である化合物 (V') を製造することができる。

化合物 (V'') とスルホニル化剤との反応は、通常反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、塩基の存在下に行われる。反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、  
10 例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル、酢酸tert-ブチル等のエステル類などが挙げ  
15 られる。

スルホニル化剤の使用量は、化合物 (V'') 1 モルに対し、通常約 1 ～約 10 モルである。

塩基としては、例えばトリエチルアミン、N-メチルモルホリンなどのアミン類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属塩  
20 などが挙げられる。塩基の使用量は、化合物 (V'') 1 モルに対し、通常約 1 ～約 10 モルである。反応温度は、通常 -20 ～ 100℃ である。反応時間は、通常 0.5 ～ 24 時間である。

化合物 (III'') は、前記した反応式 3 で示される方法に準じた方法に従って製造することもできる。

25 上記の各反応工程において、さらに所望により、公知の加水分解反応、脱保護反応、アシル化反応、アルキル化反応、水素添加反応、酸化反応、還元反応、炭素鎖延長反応、置換基交換反応を各々、単独あるいはその二つ以上を組み合わせることで化合物 (I) を製造することができる。これらの反応は、

例えば実験化学講座、14巻、15巻（日本化学会編）等に記載された方法に準じて行えばよい。

また、前記した各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシ基、メルカプト基を有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル基；置換基をそれぞれ有していてもよい、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基（例えば、アセチル、エチルカルボニルなど）、フェニルカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル（Boc）など）、アリルオキシカルボニル（Alloc）基、フェニルオキシカルボニル基、フルオレニルメチルオキシカルボニル（Fmoc）基、 $C_{7-10}$ アラルキル-カルボニル基（例えば、ベンジルカルボニルなど）、 $C_{7-10}$ アラルキルオキシ-カルボニル基（例えば、ベンジルオキシカルボニル（Z）など）、 $C_{7-10}$ アラルキル基（例えば、ベンジルなど）、トリチル基、フタロイル基、ジチアスクシノイル基またはN, N-ジメチルアミノメチレン基などが挙げられる。ここで、置換基としては、例えばフェニル基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基（例えば、アセチル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど）、ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシなど）、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個である。

カルボキシル基の保護基としては、例えば、置換基をそれぞれ有していてもよい、 $C_{1-6}$ アルキル基、アリル基、ベンジル基、フェニル基、トリチル基またはトリアルキルシリル基などが挙げられる。ここで、置換基としては、例えばハロゲン原子、ホルミル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基（例えば、アセチル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど）、ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシなど）、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個である。

ヒドロキシ基の保護基としては、例えば、置換基をそれぞれ有していてもよい、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{7-20}$ アラルキル基（例えば、ベンジル、トリチルなど）、ホルミル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基（例えば、アセチル、エチルカルボニルなど）、ベンゾイル基、 $C_{7-10}$ アラルキル-カルボニル基（例えば、ベン

5 ジルカルボニルなど）、2-テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基またはトリアルキルシリル基（例えば、トリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、ジイソプロピルエチルシリルなど）などが挙げられる。ここで、置換基としては、例えばハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、フェニル基、 $C_{7-10}$ アラルキル基（例えば、ベンジルなど）、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ニトロ基などが用

10 いられ、置換基の数は1ないし4個である。

メルカプト基の保護基としては、例えば、置換基をそれぞれ有していてもよい、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{7-20}$ アラルキル基（例えば、ベンジル、トリチルなど）などが挙げられる。ここで、置換基としては、例えばハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、フェニル基、 $C_{7-10}$ アラルキル基（例えば、ベンジルなど）、 $C_{1-6}$

15 アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基（例えば、アセチル、エチルカルボニルなど）、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし4個である。

また、保護基の除去方法としては、それ自体公知またはそれに準じた方法が用いられるが、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリ

20 ド、酢酸パラジウムなどで処理する方法が用いられる。

このようにして得られる化合物（I）、その他の反応中間体およびその原料化合物は、反応混合物からそれ自体公知の方法、例えば抽出、濃縮、中和、濾過、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、分取用高速液体クロマトグラフィー（分取用HPLC）、中圧分取液体クロマトグラフィー（中

25 圧分取LC）等の手段を用いることによって、単離、精製することができる。

化合物（I）の塩は、それ自体公知の手段に従い、例えば化合物（I）が塩基性化合物である場合には無機酸または有機酸を加えることによって、あるいは化合物（I）が酸性化合物である場合には有機塩基または無機塩基を加えることによって製造することができる。

化合物（I）に光学異性体が存在し得る場合、これら個々の光学異性体およびそれら混合物のいずれも当然本発明の範囲に包含されるものであり、所望によりこれらの異性体をそれ自体公知の手段に従い光学分割したり、個別に製造することもできる。

- 5 化合物（I）が、コンフィギュレーションアルアイソマー（配置異性体）、ジアステレオマー、コンフォーマー等として存在する場合には、所望により、前記の分離、精製手段によりそれぞれを単離することができる。また、化合物（I）がラセミ体である場合には、通常の光学分割手段によりS体およびR体に分離することができる。

- 10 化合物（I）に立体異性体が存在する場合には、この異性体が単独の場合およびそれらの混合物の場合も本発明に含まれる。

また、化合物（I）は、水和物または非水和物であってもよい。

化合物（I）は同位元素（例： $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{35}\text{S}$ ）等で標識されていてもよい。

- 15 化合物（I）およびそのプロドラッグ（以下、本発明の化合物と略記する場合がある）は、GPR40受容体機能調節作用（GPR40受容体アゴニスト活性およびGPR40受容体アンタゴニスト活性）、特にGPR40受容体アゴニスト活性を有しており、また毒性が低く、かつ副作用（例：急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、生殖毒性、心毒性、薬物相互作用、癌原性）も少ないため、安全なGPR40受容体機能調節剤、好ましくはGPR40作動剤として有用である。

- 20 本発明の化合物を含有してなる医薬は、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト等）に対して、優れたGPR40受容体機能調節作用を有しているので、GPR40受容体が関与する生理機能の調節剤またはGPR40受容体が関与する病態または疾患の予防・治療剤として有用である。

具体的には、本発明の化合物を含有してなる医薬は、インスリン分泌調節剤（好ましくはインスリン分泌促進剤）、血糖低下剤、膵 $\beta$ 細胞保護剤として有用である。

さらに、本発明の化合物を含有してなる医薬は、例えば、糖尿病、耐糖能異常、ケトosis、アシドーシス、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、黄斑浮腫、高脂血症、性機能障害、皮膚疾患、関節症、骨減少症、動脈硬化、血栓性疾患、消化不良、記憶学習障害、うつ病、躁鬱病、精神分裂病、注意欠陥多動障害、視覚障害、食欲調節障害（例、過食症）、肥満、低血糖症、高血圧、浮腫、インスリン抵抗性、不安定糖尿病、脂肪萎縮、インスリンアレルギー、インスリノーマ、脂肪毒性、膵疲弊、高インスリン血症、癌（例、乳癌）、メタボリックシンドローム、免疫系疾患（例、免疫不全）、炎症性疾患（例、腸炎、関節炎、アレルギー）、多発性硬化症、急性腎不全などの疾患；特に、糖尿病、耐糖能異常、ケトosis、アシドーシス、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、黄斑浮腫、高脂血症、性機能障害、皮膚疾患、関節症、骨減少症、動脈硬化、血栓性疾患、消化不良、記憶学習障害などの疾患に対する予防・治療剤として有用である。ここで、糖尿病には、1型糖尿病、2型糖尿病および妊娠糖尿病が含まれる。また、高脂血症には、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDL血症、食後高脂血症などが含まれる。

糖尿病の判定基準については、1999年に日本糖尿病学会から新たな判定基準が報告されている。

この報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $126\text{ mg/dl}$ 以上、75g経口ブドウ糖負荷試験（75g OGTT）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $200\text{ mg/dl}$ 以上、随時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $200\text{ mg/dl}$ 以上のいずれかを示す状態である。また、上記糖尿病に該当せず、かつ、「空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $110\text{ mg/dl}$ 未満または75g経口ブドウ糖負荷試験（75g OGTT）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $140\text{ mg/dl}$ 未満を示す状態」（正常型）でない状態を、「境界型」と呼ぶ。

また、糖尿病の判定基準については、1997年にADA（米国糖尿病学会）から、1998年にWHOから、新たな判定基準が報告されている。

これらの報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が  $126 \text{ mg/dl}$  以上であり、かつ、 $75 \text{ g}$  経口ブドウ糖負荷試験 2 時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が  $200 \text{ mg/dl}$  以上を示す状態である。

- 5      また、上記報告によれば、耐糖能異常とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が  $126 \text{ mg/dl}$  未満であり、かつ、 $75 \text{ g}$  経口ブドウ糖負荷試験 2 時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が  $140 \text{ mg/dl}$  以上  $200 \text{ mg/dl}$  未満を示す状態である。さらに、ADA の報告によれば、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が  $110 \text{ mg/dl}$  以上  $126 \text{ mg/dl}$  未満の状態を IFG (Impaired Fasting Glucose) と呼ぶ。一方、WHO の報告によれば、該 IFG (Impaired Fasting Glucose) のうち、 $75 \text{ g}$  経口ブドウ糖負荷試験 2 時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が  $140 \text{ mg/dl}$  未満である状態を IFG (Impaired Fasting Glycemia) と呼ぶ。

- 15      本発明の化合物は、上記した新たな判定基準により決定される糖尿病、境界型、耐糖能異常、IFG (Impaired Fasting Glucose) および IFG (Impaired Fasting Glycemia) の予防・治療剤としても用いられる。さらに、本発明の化合物は、境界型、耐糖能異常、IFG (Impaired Fasting Glucose) または IFG (Impaired Fasting Glycemia) から糖尿病への進展を防止することもできる。

- 20      本発明の化合物は、優れたインスリン分泌促進作用を有するため、インスリン分泌不全型糖尿病患者に対して、インスリン分泌不全型糖尿病の治療剤として好適に用いられる。

- 25      本発明の化合物は、スルホニルウレア 2 次無効糖尿病治療剤としても有用であり、スルホニルウレア化合物や速効性インスリン分泌促進薬ではインスリン分泌効果が得られず、したがって十分な血糖低下効果が得られない糖尿病患者においても、優れたインスリン分泌効果および血糖低下効果を奏する。

ここで、スルホニルウレア化合物としては、スルホニルウレア骨格を有する化合物またはその誘導体、例えばトルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、



クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾールなどが挙げられる。

- また、速効性インスリン分泌促進薬としては、スルホニルウレア骨格を有さないが、スルホニルウレア化合物と同様に膵β細胞からのインスリン分泌を促進する化合物、例えばレパグリニド、セナグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物などのグリニド系化合物などが挙げられる。

- 本発明の化合物を含有してなる医薬は、毒性が低く、医薬製剤の製造法として一般的に用いられている自体公知の手段に従って、本発明の化合物をそのままあるいは薬理学的に許容される担体と混合して医薬製剤とした後に、経口的または非経口的（例：局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与することができる。

- 前記医薬製剤の剤形としては、例えば、錠剤（舌下錠、口腔内崩壊錠を含む）、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、顆粒剤、散剤、トロリーチ剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などの経口剤；および注射剤（例：皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤、点滴剤）、外用剤（例：経皮製剤、軟膏剤）、坐剤（例：直腸坐剤、膣坐剤）、ペレット、経鼻剤、経肺剤（吸入剤）、点眼剤等の非経口剤が挙げられる。

これらの製剤は、速放性製剤または徐放性製剤などの放出制御製剤（例：徐放性マイクロカプセル）であってもよい。

- 本発明の化合物の医薬製剤中の含有量は、製剤全体の約0.01ないし約100重量%である。本発明の化合物の投与量は、投与対象、投与ルート、疾患、症状等により異なるが、例えば成人の糖尿病患者（体重約60kg）に経口投与する場合、1日当たり、約0.01ないし約30mg/kg体重、好ましくは約0.1ないし約20mg/kg体重を、更に好ましくは約1ないし約20mg/kg体重である。この量を1日1ないし数回に分けて投与すればよい。

- 前記した薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が挙げられ、例えば固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤および崩壊剤、あるいは液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤および無痛化剤等が挙げられる。更に必要に応じ、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の添加物を用いることもできる。

賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。

- 5 結合剤としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。

- 崩壊剤としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。
- 10

溶剤としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

- 溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。
- 15

- 懸濁化剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。
- 20

- 等張化剤としては、例えばブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。
- 25

緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。

無痛化剤としては、例えばベンジルアルコール等が挙げられる。

防腐剤としては、例えばパラヒドロキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

- 5 抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール等が挙げられる。

着色剤としては、例えば水溶性食用タール色素（例：食用赤色 2 号および 3 号、食用黄色 4 号および 5 号、食用青色 1 号および 2 号などの食用色素）、水不溶性レーキ色素（例：前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩）、天然色素（例： $\beta$ -カロチン、クロロフィル、ベンガラ）等が挙げられる。

- 10 甘味剤としては、例えばサッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム、ステビア等が挙げられる。

- 本発明の化合物は、糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、高脂血症治療剤、降圧剤、抗肥満剤、利尿剤、化学療法剤、免疫療法剤、抗炎症薬、抗血栓剤、骨粗鬆症治療剤、ビタミン薬、抗痴呆薬、頻尿・尿失禁治療薬、排尿困難治療剤などの薬剤（以下、薬物 X と略記する場合がある）と組み合わせて用いることができる。
- 15

- 上記糖尿病治療剤としては、インスリン製剤（例：ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌、イーストを用い、遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンインスリン亜鉛；インスリンのフラグメントまたは誘導体（例：INS-1 等）、経口インスリン製剤など）、インスリン感受性増強剤（例：ピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは塩酸塩）、ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくはマレイン酸塩）、レグリキサ
- 20 (Reglixane) (JTT-501)、ネトグリタゾン (Netoglitazone) (MCC-555)、GI-262570、FK-614、リボグリタゾン
- 25 (Rivoglitazone) (CS-011)、ムラグリタザール (Muraglitazar) (BMS-298585)、W099/58510 に記載の化合物（例えば (E)-4-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジルオキシイミノ]-4-フェニル酪酸）、W001/38325 に記載の化合物、テサグリタザール (Tesaglitazar) (AZ-242)、BM-13-1258、LM-4156、MBX-102、LY-519818、MX-6054、LY-510929、バラグリ

- タゾン(Balaglitazone) (NN-2344)、T-131 またはその塩、THR-0921)、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤(例: ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート等)、ビグアナイド剤(例: フェンホルミン、メトホルミン、ブホルミンまたはそれらの塩(例: 塩酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩)等)、インスリン分泌促進剤[スルホニルウレア剤(例: トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド等)、レパグリニド、セナグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物、ナテグリニド等]、GLP-1 受容体アゴニスト[例: GLP-1、GLP-1MR 剤、NN-2211、AC-2993(exendin-4)、BIM-51077、
- 10 Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH<sub>2</sub>、CJC-1131 等]、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤(例: NVP-DPP-278、PT-100、P32/98、P93/01、NVP-DPP-728、LAF237、TS-021 等)、 $\beta$ 3 アゴニスト(例: CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、AJ-9677、AZ40140 等)、アミリンアゴニスト(例: プラムリンチド等)、ホスホチロシンホス
- 15 ファターゼ阻害剤(例: パナジン酸ナトリウム等)、糖新生阻害剤(例: グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤等)、SGLT (sodium-glucose cotransporter) 阻害剤(例: T-1095 等)、11 $\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬(例: BVT-3498 等)、アディポネクチンまたはその作動薬、IKK 阻害薬(例: AS-2868 等)、レプチン抵抗性改善薬、ソマトスタチン受容体作動薬(W001/25228、W003/42204、W098/44921、W098/45285、W099/22735 に記載の化合物等)、グルコキナーゼ活性化薬(例: Ro-28-1675) 等が挙げられる。
- 糖尿病性合併症治療剤としては、アルドース還元酵素阻害剤(例: トルレスタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、ゾボルレスタット、フィダレスタット
- 25 ト(SNK-860)、AS-3201、ミナルレスタット(ARI-509)、CT-112 等)、神経栄養因子およびその増加薬(例: NGF、NT-3、BDNF、W001/14372 に記載のニューロトロフィン産生・分泌促進剤(例えば 4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-[3-(2-メチルフェノキシ)プロピル]オキサゾールなど)等)、プロテインキナーゼ C (PKC) 阻害

薬（例：ルボキシスタウリン メシレート (ruboxistaurin mesylate ; LY-333531) 等）、AGE 阻害剤（例：ALT-945、ピマゲジン、ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウムブロミド (ALT-766)、EXO-226、ALT-711、ピリドリン (Pyridorin)、ピリドキサミン等）、活性酸素  
 5 消去薬（例：チオクト酸等）、脳血管拡張剤（例：チアプリド等）、ソマトスタチン受容体作動薬 (BIM23190)、アポトーシスシグナルレギュレーティングキナーゼ-1 (ASK-1) 阻害薬等が挙げられる。

高脂血症治療剤としては、HMG-CoA還元酵素阻害剤（例：プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、ピタ  
 10 バスタチン、ロスバスタチンまたはそれらの塩（例：ナトリウム塩、カルシウム塩等）等）、スクアレン合成酵素阻害剤（例：W097/10224 に記載の化合物、例えばN-[[ (3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル] ピペリジン-4-酢酸など）、フィブラート系化合  
 15 物（例：ベザフィブラート、クロフィブラート、シムフィブラート、クリノフィブラート等）、抗酸化剤（例：リボ酸、プロブコール）等が挙げられる。

降圧剤としては、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（例：カプトプリル、エナラプリル、デラプリル等）、アンジオテンシン II 受容体拮抗剤（例：ロサルタン、カンデサルタン シレキセチル、エプロサルタン、バルサルタン、テルミサ  
 20 ルタン、イルベサルタン、オルメサルタン メドキシミル、タソサルタン、1-[[2'-(2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) ビフェニル-4-イル] メチル]-2-エトキシ-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸等）、カルシウム拮抗剤（例：マニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン等）、クロニジン等が挙げられる。

25 抗肥満剤としては、例えば中枢性抗肥満薬（例：デキスフェンフルアミン、フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス；MCH 受容体拮抗薬（例：SB-568849；SNAP-7941；W001/82925 および W001/87834 に記載の化合物等）；ニューロペプチド Y 拮抗薬（例：CP-422935

等) ; カンナビノイド受容体拮抗薬 (例 : SR-141716、SR-147778 等) ; グレリン拮抗薬 ;  $11\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬 (例 : BVT-3498 等) 等)、隣リパーゼ阻害薬 (例 : オルリスタット、ATL-962 等)、 $\beta 3$ アゴニスト (例 : CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-5-307、AJ-9677、AZ40140 等)、ペプチド性食欲抑制薬 (例 : レプチン、CNTF (毛様体神経栄養因子) 等)、コレシストキニンアゴニスト (例 : リンチトリプト、FPL-15849 等)、摂食抑制薬 (例 : P-57 等) 等が挙げられる。

利尿剤としては、例えばキサンチン誘導体 (例 : サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン等)、チアジド系製剤 (例 : エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンジルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド等)、抗アルドステロン製剤 (例 : スピロノラクトン、トリアムテレン等)、炭酸脱水酵素阻害剤 (例 : アセタゾラミド等)、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤 (例 : クロルタリドン、メフルシド、インダパミド等)、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

化学療法剤としては、例えばアルキル化剤 (例 : サイクロフォスファミド、イフォスファミド等)、代謝拮抗剤 (例 : メソトレキセート、5-フルオロウラシルおよびその誘導体等)、抗癌性抗生物質 (例 : マイトマイシン、アドリアマイシン等)、植物由来抗癌剤 (例 : ビンクリスチン、ビンデシン、タキソール等)、シスプラチン、カルボプラチン、エトポシドなどが挙げられる。なかでも5-フルオロウラシル誘導体であるフルツロンあるいはネオフルツロンなどが好ましい。

免疫療法剤としては、例えば微生物または細菌成分 (例 : ムラミルジペプチド誘導体、ピシバニール等)、免疫増強活性のある多糖類 (例 : レンチナン、シソフィラン、クレスチン等)、遺伝子工学的手法で得られるサイトカイン (例 : インターフェロン、インターロイキン (IL) 等)、コロニー刺激因子 (例 : 顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン等) などが挙げられ、なかでも IL-1、IL-2、IL-12 などのインターロイキンが好ましい。

抗炎症薬としては、例えばアスピリン、アセトアミノフェン、インドメタシンなどの非ステロイド抗炎症薬等が挙げられる。

抗血栓剤としては、例えばヘパリン（例：ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ダルテパリンナトリウム(dalteparin sodium)など）、ワルファリン

- 5 （例：ワルファリンカリウムなど）、抗トロンビン薬（例：アルガトロバン(aragatroban)など）、血栓溶解薬（例：ウロキナーゼ(urokinase)、チソキナーゼ(tisokinase)、アルテプラーゼ(alteplase)、ナテプラーゼ(nateplase)、モンテプラーゼ(montepulse)、パミテプラーゼ(pamiteplase)など）、血小板凝集抑制薬（例：塩酸チクロピジン(ticlopidine hydrochloride)、シロスタ
- 10 ゴール(cilostazol)、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム(beraprost sodium)、塩酸サルボグレレート(sarpogrelate hydrochloride)など）などが挙げられる。

骨粗鬆症治療剤としては、例えばアルファカルシドール (alfacalcidol)、カルシトリオール (calcitriol)、エルカトニン (elcatonin)、サケカルシト

- 15 ニン (calcitonin salmon)、エストリオール (estriol)、イプリフラボン (ipriflavone)、リセドロン酸二ナトリウム (risedronate disodium)、パミドロン酸二ナトリウム (pamidronate disodium)、アレンドロン酸ナトリウム水和物 (alendronate sodium hydrate)、インカドロン酸二ナトリウム (incadronate disodium) 等が挙げられる。

- 20 ビタミン薬としては、例えばビタミン B<sub>1</sub>、ビタミン B<sub>12</sub> 等が挙げられる。

抗痴呆薬としては、例えばタクリン (tacrine)、ドネペジル (donepezil)、リバスチグミン (rivastigmine)、ガランタミン (galanthamine) 等が挙げられる。

頻尿・尿失禁治療薬としては、例えば塩酸フラボキサート (flavoxate

- 25 hydrochloride)、塩酸オキシブチニン (oxybutynin hydrochloride)、塩酸プロピペリン (propiverine hydrochloride) 等が挙げられる。

排尿困難治療剤としては、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬（例：ジスチグミン）等が挙げられる。

さらに、動物モデルや臨床で悪液質改善作用が認められている薬剤、すなわち、シクロオキシゲナーゼ阻害剤（例：インドメタシン等）、プロゲステロン誘導体（例：メグステロールアセテート）、糖質ステロイド（例：デキサメサゾン等）、メトクロプラミド系薬剤、テトラヒドロカンナビノール系薬剤、脂肪代謝改善剤（例：エイコサペンタエン酸等）、成長ホルモン、IGF-1、あるいは悪液質を誘導する因子であるTNF- $\alpha$ 、LIF、IL-6、オンコスタチンMに対する抗体なども本発明の化合物と併用することができる。

さらに、糖化阻害剤（例：ALT-711等）、神経再生促進薬（例：Y-128、VX853、prosaptide等）、抗うつ薬（例：デシプラミン、アミトリプチリン、イミプラミン）、抗てんかん薬（例：ラモトリジン、トリレプタル（Trileptal）、ケプラ（Keppra）、ゾネグラン（Zonegran）、プレギャバリン（Pregabalin）、ハーコセライド（Harkoseride）、カルバマゼピン）、抗不整脈薬（例：メキシレチン）、アセチルコリン受容体リガンド（例：ABT-594）、エンドセリン受容体拮抗薬（例：ABT-627）、モノアミン取り込み阻害薬（例：トラマドル）、麻薬性鎮痛薬（例：モルヒネ）、GABA受容体作動薬（例：ギャバペンチン、ギャバペンチンMR剤）、 $\alpha 2$ 受容体作動薬（例：クロニジン）、局所鎮痛薬（例：カプサイシン）、抗不安薬（例：ベンゾチアゼピン）、ホスホジエステラーゼ阻害薬（例：シルデナフィル）、ドーパミン受容体作動薬（例：アポモルフィン）なども本発明の化合物と併用することができる。

20 上記薬物Xは、2種以上を適宜の割合で組み合わせて用いてもよい。

本発明の化合物と薬物Xとを組み合わせることにより、

（1）本発明の化合物または薬物Xを単独で投与する場合に比べて、本発明の化合物および/または薬物Xの投与量を低減することができる、

（2）本発明の化合物と作用機序が異なる薬物Xを選択することにより、治療期間を長く設定することができる、

（3）本発明の化合物と作用機序が異なる薬物Xを選択することにより、治療効果の持続を図ることができる、

（4）本発明の化合物と薬物Xとを併用することにより、相乗効果が得られる、などの優れた効果を得ることができる。



本発明の化合物と薬物Xを組み合わせる際、本発明の化合物と薬物Xの投与時期は限定されず、本発明の化合物と薬物Xとを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。薬物Xの投与量は、臨床  
5 上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

また、本発明の化合物と薬物Xの投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明の化合物と薬物Xとが組み合わせられていればよい。このような投与形態としては、例えば、(1) 本発明の化合物と薬物Xとを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、(2) 本発明の化合物と薬物Xとを別々に製剤化して得られる  
10 2種の製剤の同一投与経路での同時投与、(3) 本発明の化合物と薬物Xとを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、(4) 本発明の化合物と薬物Xとを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、(5) 本発明の化合物と薬物Xとを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与(例えば、本発  
15 明の化合物；薬物Xの順序での投与、あるいは逆の順序での投与)などが挙げられる。

#### 実施例

本発明は、更に以下の参考例、実施例、製剤例および実験例によって詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施であって、本発明を限定するものではなく、  
20 また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の参考例、実施例中の「室温」は通常約 10 °C ないし約 35 °C を示す。% は、収率は mol/mol% を、クロマトグラフィーで用いられる溶媒は体積% を、その他は重量% を示す。プロトン NMR スペクトルで、OH や NH プロトン等ブロードで確認できないものについてはデータに記載していない。

25 その他の本文中で用いられている略号は下記の意味を示す。

s: シングレット (singlet)

d: ダブルレット (doublet)

t: トリプレット (triplet)

q: クアルテット (quartet)

m: マルチプレット (multiplet)

br: ブロード (broad)

J: カップリング定数 (coupling constant)

Hz: ヘルツ (Hertz)

5  $\text{CDCl}_3$ : 重クロロホルム

$\text{DMSO}-d_6$ : 重ジメチルスルホキシド

$^1\text{H}$  NMR: プロトン核磁気共鳴

以下の参考例および実施例において、マススペクトル (MS) および核磁気共鳴スペクトル (NMR) は以下の条件により測定した。

10 MS 測定機器: ウォーターズ社 ZMD、ウォーターズ社 ZQ2000 またはマイクロマス社 プラットフォーム II イオン化法: 電子衝撃イオン化法 (Electron Spray Ionization: ESI)、または大気圧化学イオン化法 (Atmospheric Pressure Chemical Ionization: APCI)。特記なき場合、ESI を用いた。

NMR 測定機器: バリアン社 Varian Gemini 200 (200 MHz)、Varian Gemini

15 300 (300 MHz)、ブルカー・バイオスピン社 AVANCE 300。

また、参考例および実施例における分取 HPLC による精製は以下の条件により行った。

分取 HPLC 機器: ギルソン社ハイスループット精製システム

カラム: YMC Combiprep ODS-A S-5  $\mu\text{m}$ , 20 X 50 mm

20 溶媒: A 液: 0.1% トリフルオロ酢酸 含有水、

B 液: 0.1% トリフルオロ酢酸 含有アセトニトリル

グラジエントサイクル A: 0.00 分 (A 液/B 液=90/10), 1.20 分 (A 液/B 液=90/10), 4.75 分 (A 液/B 液=0/100), 7.30 分 (A 液/B 液=0/100), 7.40 分 (A 液/B 液=90/10), 7.50 分 (A 液/B 液=90/10)。

25 グラジエントサイクル B: 0.00 分 (A 液/B 液=95/5), 1.00 分 (A 液/B 液=95/5), 5.20 分 (A 液/B 液=5/95), 6.40 分 (A 液/B 液=5/95), 6.50 分 (A 液/B 液=95/5), 6.60 分 (A 液/B 液=95/5)。

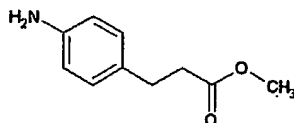
流速: 25 ml/min、検出法: UV 220 nm

本明細書中、融点 (mp) は、例えば、微量融点測定器 (Büchi、B-545型) 等を用いて測定される融点を意味する。

一般に、融点は、測定機器、測定条件などによって変動する場合がある。本明細書中の結晶は、通常の誤差範囲内であれば、本明細書に記載の融点と異なる値

5 を示す結晶であつてもよい。

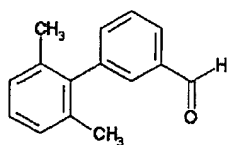
参考例 1 3-(4-アミノフェニル)プロパン酸メチル



氷冷下、塩化チオニル (15 mL、206 mmol) をメタノール (60 mL) に滴下し、10 分間攪拌した。反応液に 3-(4-アミノフェニル)プロパン酸 (10.1 g、61.1 mmol) を加え、室温で 18 時間攪拌した。溶媒および過剰の塩化チオニルを減圧留去した後、水および飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた固体をヘキサンで洗浄することにより、表題化合物 (10.9 g、収率 99%) を淡茶色ブリズム晶として得た。

15 MS m/z 180 (MH<sup>+</sup>)。

参考例 2 2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルバルデヒド



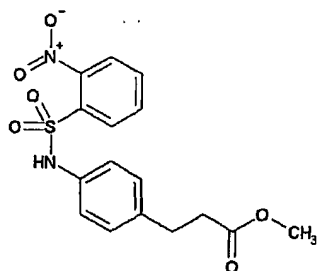
3-ブロモベンズアルデヒド (18.5 g、100 mmol)、2,6-ジメチルフェニルボロン酸 (21.0 g、140 mmol) を 1 M 炭酸ナトリウム水溶液 (200 mL)、エタノール (100 mL) およびトルエン (200 mL) の混液に溶解させ、アルゴン置換した後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (5.78 g、5.00 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下、80 °C で 20 時間攪拌した。反応液を冷却後、水を加えて酢酸エチルで希釈し、不溶物をセライト濾過した。濾液の有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン~10% 酢酸エチル

／ヘキサン) で精製し、表題化合物 (20.4 g、収率 97%) を無色油状物として得た。

MS  $m/z$  211 ( $MH^+$ )。

参考例 3 3-(4-[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン

## 5 酸メチル

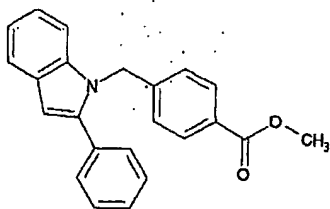


3-(4-アミノフェニル)プロパン酸メチル (2.69 g、15.0 mmol) のピリジン (20 mL) 溶液に 2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (3.99 g、18.0 mmol) を少量ずつ加え、室温で 45 時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣

- 10 に水と酢酸エチルを加えて 80 °C で 15 分間加熱攪拌し、セライト濾過した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30%~60% 酢酸エチル／ヘキサン) で精製し、表題化合物 (3.39 g、収率 62%) を黄色プリズム晶として得た。

MS  $m/z$  365 ( $MH^+$ )。

## 15 参考例 4 4-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]安息香酸メチル



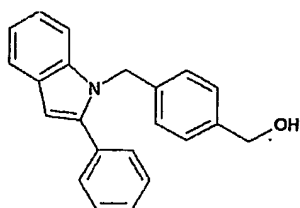
2-フェニルインドール (4.2 g、21.7 mmol) および水素化ナトリウム (60% 油性、0.96 g、24 mmol) のテトラヒドロフラン (90 mL) および *N,N*-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液を氷冷下 20 分間攪拌した。反応液に 4-ブロモメチル安息香酸メチル (5.0 g、21.8 mmol) を加え、室温で 18 時間攪拌した。

20 反応液にクエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残

渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=1:10～1:5～1:2）に付し、表題化合物（2.8 g、収率 38%）を淡黄色油状物として得た。

MS  $m/z$  342 ( $MH^+$ )。

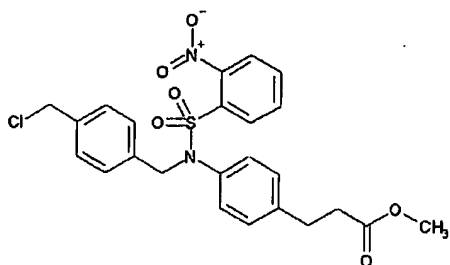
参考例 5 {4-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]フェニル}メタノール



4-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]安息香酸メチル（2.8 g、8.20 mmol）を無水テトラヒドロフラン（100 mL）に溶解し、氷冷した。この溶液に 1.5 mol/L 水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液（13.5 mL、20.3 mmol）を滴下した。この溶液を氷冷下で 4 時間攪拌した後、反応液にクエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=1:4～1:2）に付し、表題化合物（2.25 g、収率 88%）を無色油状物として得た。

MS  $m/z$  314 ( $MH^+$ )。

参考例 6 3-(4-{[4-(クロロメチル)ベンジル][(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸メチル



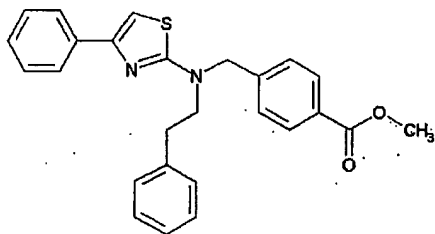
3-(4-{[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸メチル（2.78 g、7.63 mmol）、4-クロロメチルベンジルアルコール（1.21 g、7.70 mmol）およびトリフェニルホスフィン（3.93 g、15.4 mmol）のトルエン（150 mL）溶液を氷冷下攪拌し、アゾジカルボン酸ジエチル（40% トルエン溶液、

6.98 mL、15.4 mmol) を加え、室温まで昇温して 72 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20%~60% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、得られた残渣にヘキサン-酢酸エチルを加え、生じた不溶物を濾別し、濾液を濃縮して、表題化合物 (3.65 g、収率 95%) を赤色

5 油状物として得た。

MS  $m/z$  503 ( $MH^+$ )。

参考例 7 4-{[(2-フェニルエチル)(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル}安息香酸メチル



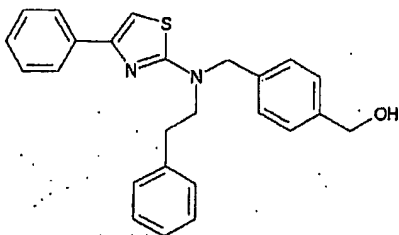
10 4-フェニル-N-(2-フェニルエチル)-1,3-チアゾール-2-アミン (4.63 g、16.5 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) 溶液に水素化ナトリウム (60% 油性、990 mg、24.8 mmol) を加えて 30 分間撹拌した後、4-(プロモメチル)安息香酸メチル (4.54 g、19.8 mmol) を加えた。混合物を室温で 2 時間撹拌した後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減

15 圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5%~50% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (3.39 g、収率 48%) を黄色油状物として得た。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 3.00 (2H, t,  $J=7.8$ Hz), 3.69 (2H, t,  $J=7.8$ Hz), 3.90 (3H, s), 4.71 (2H, s), 6.76 (1H, s), 7.18-7.41 (10H, m), 7.86-

20 7.88 (2H, m), 7.98-8.00 (2H, m)。

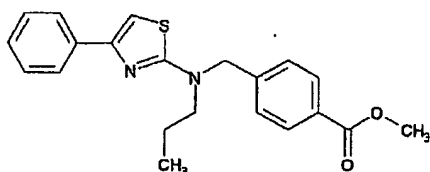
参考例 8 4-{[(2-フェニルエチル)(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル}フェニル)メタノール



参考例 5 と同様にして、4-{[(2-フェニルエチル)(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル}安息香酸メチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 81%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.99(2H, t, J=8.1Hz), 3.68(2H, t, J=8.1Hz), 4.65-4.69(4H, m), 6.74(1H, s), 7.19-7.41(12H, m), 7.87-7.90(2H, m)。

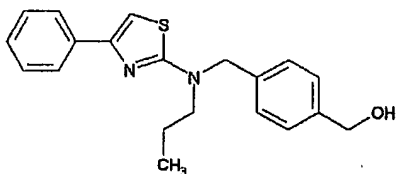
参考例 9 4-{[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル}安息香酸メチル



参考例 7 と同様にして、4-フェニル-N-プロピル-1,3-チアゾール-2-アミンから表題化合物を無色油状物として得た。収率 75%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.93(3H, t, J=7.7Hz), 1.64-1.74(2H, m), 3.40(2H, t, J=7.7Hz), 3.91(3H, s), 4.85(2H, s), 6.72(1H, s), 7.23-7.42(5H, m), 7.82-7.85(2H, m), 7.99-8.01(2H, m)。

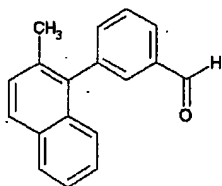
参考例 10 (4-{[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル}フェニル)メタノール



参考例 5 と同様にして、4-{[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル}安息香酸メチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 67%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.93(3H, t, J=7.4Hz), 1.62(1H, t, J=5.8Hz), 1.64-1.74(2H, m), 3.40(2H, t, J=7.7Hz), 4.69(2H, d, J=5.8Hz), 4.79(2H, s), 6.70(1H, s), 7.24-7.39(7H, m), 7.84-7.87(2H, m)。

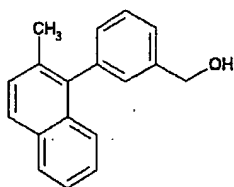
参考例 11 3-(2-メチル-1-ナフチル)ベンズアルデヒド



参考例 2 と同様にして、1-ブロモ-2-メチルナフタレンおよび (3-ホルミルフェニル) ボロン酸から表題化合物を淡黄色油状物として得た。収率 65%。

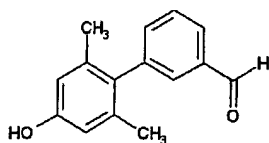
MS  $m/z$  247 ( $MH^+$ )。

5 参考例 1 2 [3-(2-メチル-1-ナフチル)フェニル]メタノール



- 3-(2-メチル-1-ナフチル)ベンズアルデヒド (2.39 g、9.70 mmol) を 1,2-ジメトキシエタン (10 mL) およびテトラヒドロフラン (10 mL) の混液に溶解させ、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム (0.189 g、5.00 mmol) を加えた後、
- 10 同温で 3 時間攪拌した。反応液に希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5%~30% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (1.96 g、収率 81%) を無色粘稠性油状物として得た。
- $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.66 (1H, t,  $J=5.9$ Hz), 2.03 (6H, s), 4.74 (2H, d,  $J=5.9$ Hz), 7.07-7.19 (5H, m), 7.35 (1H, d,  $J=7.5$ Hz), 7.43 (1H, t,  $J=7.5$ Hz)。
- 15

参考例 1 3 4'-ヒドロキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルバルデヒド



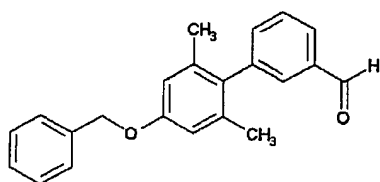
- 4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノール (10.3 g、51.0 mmol) および (3-ホルミルフェニル) ボロン酸 (7.67 g、51.2 mmol) を 1 M 炭酸ナトリウム水溶液 (150 mL)、エタノール (50 mL) およびトルエン (150 mL) の混液に溶解させ、
- 20



アルゴン置換した後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)  
(2.95 g、2.55 mmol)を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下、80 °C で 24 時  
間攪拌した。反応液を冷却後、水を加えて酢酸エチルで希釈し、不溶物をセライ  
ト濾過した。濾液の有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥  
5 後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10%~40% 酢  
酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (9.53 g、収率 83%) を淡黄色結  
晶として得た。

MS m/z 227 (MH<sup>+</sup>)。

参考例 1 4 4'-(ベンジルオキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルバルデヒ  
10 ド

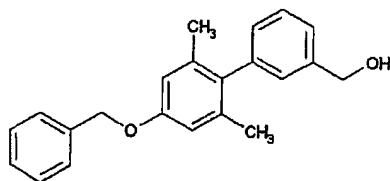


4'-ヒドロキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルバルデヒド (2.26 g、  
10.0 mmol) およびベンジルブロミド (3.42 g、20.0 mmol) の N,N-ジメチル  
ホルムアミド (10 mL) 溶液に炭酸カリウム (2.76 g、20.0 mmol) を加え、

15 70 °C で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液  
を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を  
シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン~10% 酢酸エチル/ヘキサン)  
で精製し、表題化合物 (2.90 g、収率 92%) を無色油状物として得た。

MS m/z 317 (MH<sup>+</sup>)。

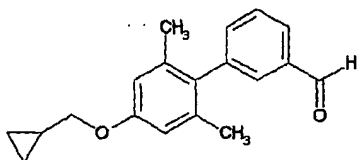
20 参考例 1 5 [4'-(ベンジルオキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メタノ  
ール



参考例 1 2 と同様にして、4'-(ベンジルオキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-  
3-カルバルデヒドから表題化合物を無色油状物として得た。収率 95%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.65(1H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 2.01(6H, s), 4.73(2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 5.07(2H, s), 6.75(2H, s), 7.07(1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.13(1H, s), 7.30-7.48(7H, m)。

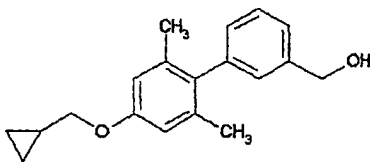
参考例 16 4'-(シクロプロピルメトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルバルデヒド



参考例 14 と同様にして、4'-ヒドロキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルバルデヒドおよびシクロプロピルメチルプロミドから表題化合物を無色油状物として得た。収率 78%。

10 MS  $m/z$  281 ( $\text{MH}^+$ )。

参考例 17 [4'-(シクロプロピルメトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メタノール

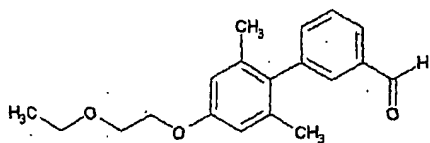


参考例 12 と同様にして、4'-(シクロプロピルメトキシ)-2',6'-ジメチルビ

15 フェニル-3-カルバルデヒドから表題化合物を無色油状物として得た。収率 98%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.32-0.39(2H, m), 0.62-0.69(2H, m), 1.22-1.36(1H, m), 1.66(1H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 2.00(6H, s), 3.81(2H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.73(2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 6.67(2H, s), 7.04-7.09(1H, m), 7.11-7.14(1H, m), 7.31-7.36(1H, m), 7.40(1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ )。

20 参考例 18 4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルバルデヒド

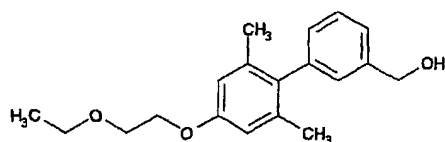


4'-ヒドロキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルバルデヒド (8.52 g、37.7 mmol) および 2-クロロエチル エチル エーテル (6.15 g、56.6 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (40 mL) 溶液に炭酸カリウム (6.25 g、45.2 mmol) およびヨウ化カリウム (1.25 g、7.54 mmol) を加え、80 °C で 18 時

- 5 間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5%~25% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (10.0 g、収率 89%) を無色油状物として得た。

MS m/z 299 (MH<sup>+</sup>)。

- 10 参考例 19 [4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メタノール

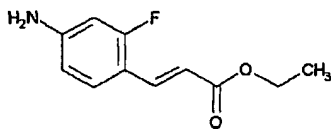


4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルバルデヒド (2.39 g、9.70 mmol) を 1,2-ジメトキシエタン (20 mL) およびテトラヒドロフラン (20 mL) の混液に溶解させ、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム (0.227 g、6.00 mmol) を加えた後、同温で 3 時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20%~50% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (3.55 g、収

- 20 率 98%) を無色結晶として得た。

MS m/z 301 (MH<sup>+</sup>)。

参考例 20 (2E)-3-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)アクリル酸エチル

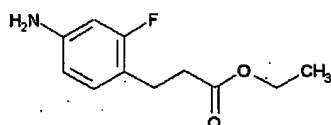


- 4-プロモ-3-フルオロアニリン (13.3 g、70.0 mmol)、アクリル酸エチル (9.48 mL、87.5 mmol) およびトリス(2-メチルフェニル)ホスフィン (8.52 g、28.0 mmol) を N,N-ジイソプロピルエチルアミン (50 mL) および N,N-ジメチ

ルホルムアミド (50 mL) に溶解させ、酢酸パラジウム(II) (0.786 g、3.50 mmol) を加えて、アルゴン雰囲気下、110 °C で 5 時間攪拌した。反応液を冷却後、溶媒を減圧留去した。残渣に水および酢酸エチルを加え、不溶物をセライト濾過により除去した。濾液の有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20% ~60% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (14.0 g、収率 96%) を得た。その一部を再結晶して黄色プリズム晶として得た。

MS  $m/z$  210 ( $MH^+$ )。

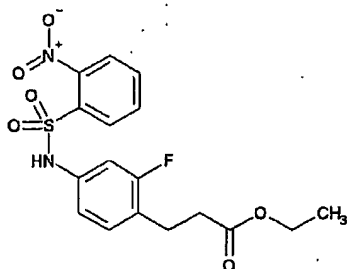
参考例 2 1 3-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチル



(2E)-3-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)アクリル酸エチル (12.4 g、59.3 mmol) をエタノール (120 mL) に溶解させ、10% パラジウム-炭素 (50% 含水品、4.0 g) を加えて水素雰囲気下 (風船圧)、室温で 12 時間攪拌した。触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20%~50% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (9.89 g、収率 79%) を淡茶色油状物として得た。

MS  $m/z$  212 ( $MH^+$ )。

参考例 2 2 3-(2-フルオロ-4-[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸エチル

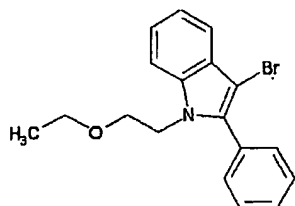


3-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチル (9.89 g、46.8 mmol) のピリジン (70 mL) 溶液に 2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (11.4 g、51.5 mmol) を少量ずつ加え、室温で 70 時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣に水と酢酸エチルを加えて 80 °C で 15 分間加熱攪拌し、セライト

濾過した。濾液の有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（20%～50% 酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、表題化合物（14.2 g、収率 76%）を淡黄色プリズム晶として得た。

5 MS m/z 397 (MH<sup>+</sup>)。

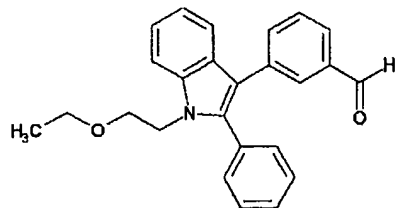
参考例 2 3 3-プロモ-1-(2-エトキシエチル)-2-フェニル-1H-インドール



氷冷下、水素化ナトリウム（60% 油性、0.48 g、12.0 mmol）を 3-プロモ-2-フェニル-1H-インドール（2.72 g、10.0 mmol）の N,N-ジメチルホルムアミド（10 mL）溶液に少量ずつ加え、窒素雰囲気下、同温で 30 分間攪拌した。反応液に 2-クロロエチル エチル エーテル（1.65 mL、15.0 mmol）を加え、70 °C で 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン～25% 酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、表題化合物（2.60 g、収率 76%）を赤色油状物として得た。

15 MS m/z 344 (MH<sup>+</sup>)。

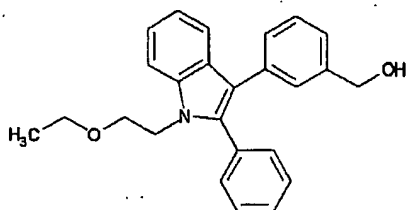
参考例 2 4 3-[1-(2-エトキシエチル)-2-フェニル-1H-インドール-3-イル]ベンズアルデヒド



20 参考例 2 と同様にして、3-プロモ-1-(2-エトキシエチル)-2-フェニル-1H-インドールおよび（3-ホルミルフェニル）ボロン酸から表題化合物を黄色油状物として得た。収率 30%。

MS m/z 370 (MH<sup>+</sup>)。

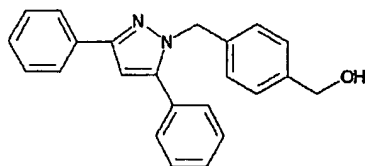
参考例 2 5 {3-[1-(2-エトキシエチル)-2-フェニル-1H-インドール-3-イル]フェニル}メタノール



参考例 1 2 と同様にして、3-[1-(2-エトキシエチル)-2-フェニル-1H-インドール-3-イル]ベンズアルデヒドから表題化合物を無色油状物として得た。収率 97%。

MS  $m/z$  372 ( $MH^+$ )。

参考例 2 6 {4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]フェニル}メタノール



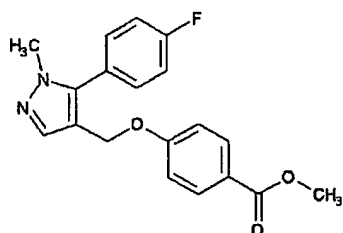
10

3,5-ジフェニルピラゾール (7.32 g、33 mmol)、[4-(クロロメチル)フェニル]メタノール (5.00 g、32 mmol)、炭酸カリウム (6.90 g、50 mmol) および N,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) の混合物を 120 °C で 1 時間攪拌した。

反応混合物を 1 規定塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して表題化合物 (7.10 g、収率 63%) を無色結晶として得た。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.59-1.68 (1H, m), 4.66 (2H, d,  $J=5.8$  Hz), 5.39 (2H, s), 6.67 (1H, s), 7.10 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.24-7.47 (10H, m), 7.84-7.90 (2H, m)。

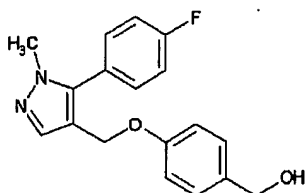
20 参考例 2 7 4-{[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]メトキシ}安息香酸メチル



- 5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (1.02 g、5.0 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、0 °C で水素化リチウムアルミニウム (200 mg、5.27 mmol) を加え、0 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物に硫酸ナトリウム十水和物 (1.0 g) を加え、室温に戻して 30 分間攪拌した。不溶物を濾別し、濾液を濃縮して無色油状物を得た。この油状物に 4-ヒドロキシ安息香酸メチル (910 mg、6.0 mmol)、トリブチルホスフィン (1.61 g、8.0 mmol) およびテトラヒドロフラン (10 mL) を加え、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (1.50 g、5.94 mmol) を室温で加え、室温で 10 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10%~65% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (925 mg、収率 54%、2 工程) を黄色油状物として得た。

- <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.81 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.83 (2H, s), 6.90 (2H, d, J=8.9Hz), 7.17 (2H, t, J=8.7Hz), 7.34-7.41 (2H, m), 7.67 (1H, s), 7.97 (2H, d, J=8.9Hz)。

参考例 28 (4-{{5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル}メトキシ}フェニル)メタノール



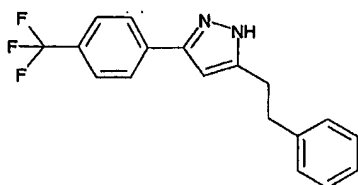
- 4-{{5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル}メトキシ}安息香酸メチル (920 mg、2.70 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、0 °C で水素化リチウムアルミニウム (200 mg、5.27 mmol) を加え、0 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物に硫酸ナトリウム十水和物 (1.0 g) を加え、室温

に戻して 30 分間攪拌した。不溶物を濾別し、濾液を濃縮して、表題化合物 (680 mg、収率 80%) を黄色油状物として得た。

MS  $m/z$  313 ( $MH^+$ )。

参考例 2 9 5-(2-フェニルエチル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-

## 5 ピラゾール



3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-カルバルデヒド

(1.20 g、5.0 mmol) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解し、臭化ベンジルトリフェニルホスホニウム (3.25 g、7.5 mmol) および炭酸カリウム

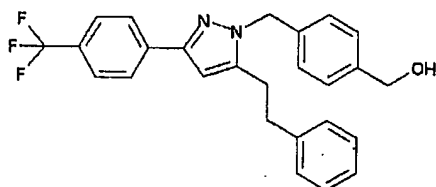
- 10 (2.76 g、20.0 mmol) を加え、室温で 14 時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10%~65% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、無色結晶を得た。この無色結晶をテトラヒドロフラン (30 mL) およびエタノール (30 mL) に溶解し、10% パラジウム-炭素 (50%

- 15 含水品、500 mg) を加え、大気圧の水素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。触媒を濾別し、濾液を濃縮して、表題化合物 (880 mg、収率 56%、2 工程) を無色結晶として得た。

MS  $m/z$  317 ( $MH^+$ )。

参考例 3 0 [4-({5-(2-フェニルエチル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-1-イル}メチル)フェニル]メタノール

- 20



5-(2-フェニルエチル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール

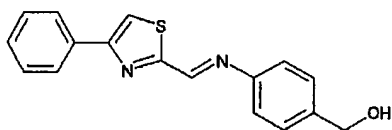
(318 mg、1.01 mmol)、[4-(クロロメチル)フェニル]メタノール (240 mg、



- 1.53 mmol)、炭酸カリウム (276 mg、2.0 mmol) および N,N-ジメチルホルム  
アミド (10 mL) の混合物を 120 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を 1 規定  
塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を Presep Dehydration  
tube (和光純薬(株)製) を用いて乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム  
5 クロマトグラフィー (10%~80% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物  
(220 mg、収率 50%) を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.63(1H, t, J=5.8Hz), 2.78-2.94(4H, m), 4.66(2H,  
d, J=5.8Hz), 5.24(2H, s), 6.46(1H, s), 7.06-7.13(3H, m), 7.20-  
7.33(6H, m), 7.62(2H, d, J=8.2Hz), 7.90(2H, d, J=8.5Hz)。

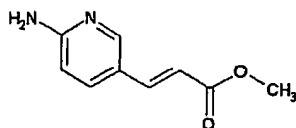
- 10 参考例 3 1 (4-{[(1E)-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)メチレン]アミ  
ノ}フェニル)メタノール



- 4-フェニル-1,3-チアゾール-2-カルバルデヒド (1.10 g、5.81 mmol)、(4-  
アミノフェニル)メタノール (615 mg、5.0 mmol)、酢酸 (0.4 mL) および  
15 1,2-ジクロロエタン (10 mL) の混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応混合物  
をヘキサンで希釈し、析出した固体を濾取し、ヘキサンで洗浄後、乾燥して、表  
題化合物 (1.30 g、収率 88%) を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 4.54(2H, d, J=5.7Hz), 5.25(1H, t, J=5.7Hz),  
7.36-7.55(7H, m), 7.99-8.08(2H, m), 8.39(1H, s), 8.92(1H, s)。

- 20 参考例 3 2 (2E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリル酸メチル



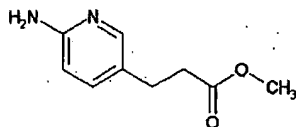
- 2-アミノ-5-プロモピリジン (13.5 g、78.0 mmol)、アクリル酸メチル  
(10.1 g、117 mmol) およびトリス(2-メチルフェニル)ホスフィン (4.75 g、  
15.6 mmol) をアセトニトリル (200 mL) に溶解させ、酢酸パラジウム(II)  
25 (1.75 g、7.8 mmol) を加えて、アルゴン雰囲気下、100 °C で 1 晩攪拌した。  
反応液を冷却後、不溶物をセライト濾過により除去し、溶媒を減圧留去した。残

渣を飽和重曹水およびクロロホルムに溶解した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム、次いで 0%~5% メタノール/酢酸エチル）で精製した後、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、表題

5 化合物（3.81 g、収率 27%）を黄色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.79(3H, s), 4.79(2H, s), 6.26(1H, d,  $J=16.0\text{Hz}$ ), 6.51(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.59(1H, d,  $J=16.0\text{Hz}$ ), 7.64(1H, dd,  $J=8.7, 2.5\text{Hz}$ ), 8.19(1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ )。

参考例 3 3 3-(6-アミノピリジン-3-イル)プロパン酸メチル



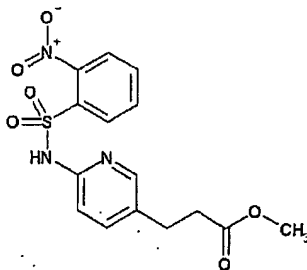
10

(2E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリル酸メチル（1.5 g、8.42 mmol）をメタノール（15 mL）に溶解させ、10% パラジウム-炭素（50% 含水品、0.30 g）を加えて水素雰囲気下（風船圧）、室温で 16 時間攪拌した。触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（0%~10% メタノール/酢酸エチル）で精製し、表題化合物（1.26 g、収率 83%）を白色粉末として得た。

15

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.57(2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.81(2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.66(3H, s), 4.36(2H, s), 6.42-6.48(1H, m), 7.25-7.32(1H, m), 7.92(1H, d,  $J=1.9\text{Hz}$ )。

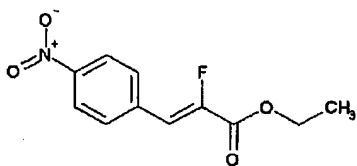
20 参考例 3 4 3-(6-[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}ピリジン-3-イル)プロパン酸メチル



- 3-(6-アミノピリジン-3-イル)プロパン酸メチル (500 mg、2.78 mmol) のピリジン (5 mL) 溶液に 2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (924 mg、4.17 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化し、表題化合物 (365 mg、収率 36%) を黄色結晶として得た。

MS  $m/z$  366 ( $MH^+$ )。

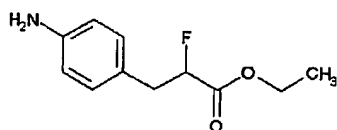
参考例 3 5 (2Z)-2-フルオロ-3-(4-ニトロフェニル)アクリル酸エチル



- ジエチルホスホノ-2-フルオロ酢酸エチル (4.90 g、20.2 mmol) のテトラヒドロフラン (40 mL) 溶液を窒素雰囲気下 0 °C にて攪拌し、1.6 M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液 (13.1 mL、21.0 mmol) を滴下した。反応液を 0 °C にて 30 分間攪拌した後、4-ニトロベンズアルデヒド (3.05 g、20.2 mmol) のテトラヒドロフラン (40 mL) 溶液を滴下した。混合物を室温下で 16 時間攪拌し、氷冷した塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3%~40% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (3.46 g、収率 72%) を黄色粉末として得た。

- $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.26(3H, t,  $J=7.2$ Hz), 4.26(2H, q,  $J=7.2$ Hz), 6.92(1H, d,  $J=20.5$ Hz), 7.57-7.65(2H, m), 8.18-8.28(2H, m)。

参考例 3 6 3-(4-アミノフェニル)-2-フルオロプロパン酸エチル

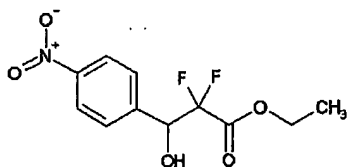


参考例 3 3 と同様にして、(2Z)-2-フルオロ-3-(4-ニトロフェニル)アクリル酸エチルから表題化合物を淡黄色油状物として得た。収率 53%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.26(3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.95-3.21(2H, m), 3.62(2H, s), 4.22(2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.89-5.12(1H, m), 6.60-6.66(2H, m), 7.03(2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ).

参考例 3 7 2,2-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-3-(4-ニトロフェニル)プロパン酸

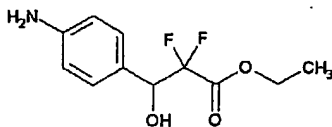
## 5 エチル



プロモジフルオロ酢酸エチル (20.3 g、100 mmol) と亜鉛粉末 (6.5 g、100 mmol) のテトラヒドロフラン (100 mL) 懸濁液を 10 分間加熱還流したのち、4-ニトロベンズアルデヒド (8.4 g、55.8 mmol) を滴下した。反応液を 4 時間還流したのち、室温まで冷却し、硫酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5%~40% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (4.80 g、収率 20%) を黄色油状物として得た。

15  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.34(3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.96(1H, d,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 4.35(2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 5.27-5.38(1H, m), 7.63-7.69(2H, m,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 8.23-8.29(2H, m)。

参考例 3 8 3-(4-アミノフェニル)-2,2-ジフルオロ-3-ヒドロキシプロパン酸エチル



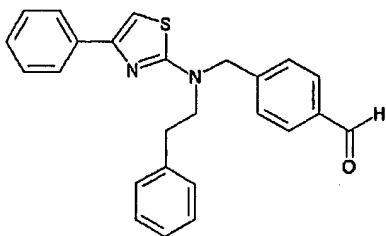
20

参考例 3 3 と同様にして、2,2-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-3-(4-ニトロフェニル)プロパン酸エチルから表題化合物を黄色粉末として得た。収率 75%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.24-1.35(3H, m), 3.40(3H, br s), 4.29(2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 5.02(1H, dd,  $J=15.5, 8.5\text{Hz}$ ), 6.65(2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.20(2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ )。

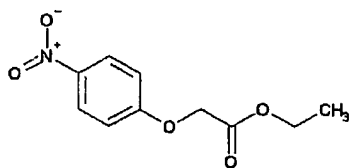
25

参考例 3 9 4-{[(2-フェニルエチル) (4-フェニル-1, 3-チアゾール-2-イル) アミノ]メチル}ベンズアルデヒド



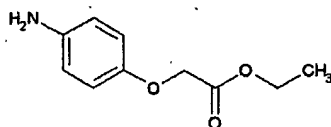
- (4-{[(2-フェニルエチル) (4-フェニル-1, 3-チアゾール-2-イル) アミノ]メチル}フェニル)メタノール (3.0 g、7.49 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に二酸化マンガン (1.95 g、22.5 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。不溶物を濾別した後、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5%~50% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、表題化合物 (2.02 g、収率 68%) を無色油状物として得た。
- 10  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.97-3.05 (2H, m), 3.66-3.74 (2H, m), 4.73 (2H, s), 6.77 (1H, s), 7.17-7.48 (10H, m), 7.81-7.89 (4H, m), 9.99 (1H, s)。

参考例 4 0 (4-ニトロフェキシ)酢酸エチル



- 4-ニトロフェノール (10 g、71.9 mmol)、ブromo酢酸エチル (13.5 g、80.8 mmol) および炭酸カリウム (12.0 g、86.8 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (100 mL) 溶液を室温で 18 時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮後、残渣を酢酸エチルで希釈、水、食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。得られた結晶をジエチルエーテル-ヘキサンで洗浄し、表題化合物 (16.0 g、収率 99%) を無色針状晶として得た。
- 20  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.31 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.29 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.72 (2H, s), 6.97 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 8.22 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ )。

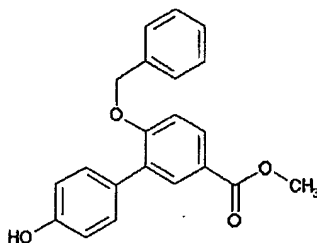
参考例 4 1 (4-アミノフェキシ)酢酸エチル



- (4-ニトロフェノキシ)酢酸エチル (10.0 g、44.4 mmol) および 10% パラジウム-炭素 (50% 含水品、3.0 g) をテトラヒドロフラン (50 mL) およびエタノール (50 mL) の混合溶液に加え、水素気流中、室温で 18 時間攪拌した。触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:2~2:3~1:1) に付し、得られた結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、表題化合物 (6.4 g、収率 74%) を淡桃色プリズム晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.29 (3H, t, J=7.0Hz), 3.46 (2H, br s), 4.26 (2H, q, J=7.0Hz), 4.54 (2H, s), 6.63 (2H, d, J=9.0Hz), 6.77 (2H, d, J=9.0Hz)。

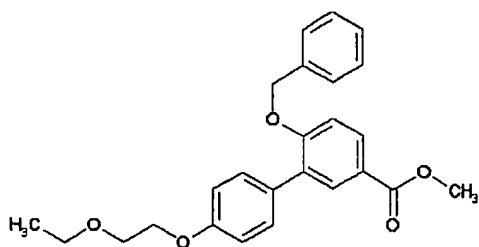
参考例 4 2 6-(ベンジルオキシ)-4'-ヒドロキシビフェニル-3-カルボン酸メチル



- (4-ヒドロキシフェニル)ボロン酸 (5.0 g、36.3 mmol)、4-ベンジルオキシ-3-ブロモ安息香酸メチル (7.0 g、21.8 mmol) および炭酸セシウム (18.0 g、55.2 mmol) をメタノール (50 mL) およびトルエン (100 mL) の混合溶液に加え、アルゴン置換した後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.45 g、0.39 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下、70 °C で 2 日間攪拌した。反応液を冷却後、不溶物をセライトで濾別し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:5~2:1) に付し、得られた結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、表題化合物 (5.0 g、収率 69%) を無色プリズム晶として得た。

MS. m/z 335 (MH<sup>+</sup>)。

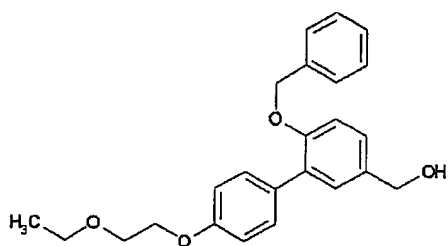
参考例 4 3 6-(ベンジルオキシ)-4'-(2-エトキシエトキシ)ビフェニル-3-カル  
ボン酸メチル



- 6-(ベンジルオキシ)-4'-ヒドロキシビフェニル-3-カルボン酸メチル (5.0 g、  
5 15.0 mmol)、2-クロロエチル エチル エーテル (2.1 mL、19.1 mmol) および  
炭酸カリウム (3.1 g、22.4 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) 溶  
液を 60 °C で 24 時間攪拌した。反応溶液に 2-クロロエチル エチル エーテ  
ル (2.0 mL、18.2 mmol) および炭酸カリウム (3.0 g、21.8 mmol) をさらに  
追加し、60 °C で 2 日間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、水と食塩  
10 水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。得られた残渣をシリ  
カゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:10~1:3) に付し、  
表題化合物 (6.0 g、収率 99%) を無色油状物として得た。

MS m/z 407 (MH<sup>+</sup>)。

- 参考例 4 4 [6-(ベンジルオキシ)-4'-(2-エトキシエトキシ)ビフェニル-3-イ  
15 ル]メタノール



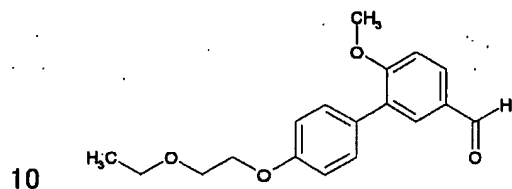
- 6-(ベンジルオキシ)-4'-(2-エトキシエトキシ)ビフェニル-3-カルボン酸メチ  
ル (2.0 g、4.92 mmol) の無水テトラヒドロフラン溶液 (40 mL) に氷冷下、  
水素化リチウムアルミニウム (0.19 g、5.01 mmol) を加え、室温で 3 時間攪  
拌した。反応溶液を氷冷した後、硫酸ナトリウム十水和物 (3.0 g、5.74 mmol)  
20 を加え、室温で 1 時間攪拌した。析出した不溶物をセライトで濾別し、濾液を

減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=1:2～1:1）に付し、得られた結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、表題化合物（1.7 g、収率 91%）を無色針状晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.26(3H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 1.57(1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ),

- 5 3.62(2H, q,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 3.82(2H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 4.16(2H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ),  
4.65(2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 5.07(2H, s), 6.94-7.34(10H, m), 7.50(2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ )。

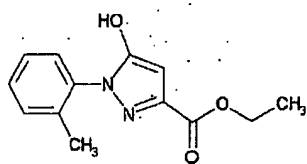
参考例 4 5 4'-(2-エトキシエトキシ)-6-メトキシビフェニル-3-カルバルデヒド



参考例 4 2 と同様にして、1-ブロモ-4-(2-エトキシエトキシ)ベンゼンと 5-ホルミル-2-メトキシフェニルボロン酸から表題化合物を淡黄色油状物として得た。収率 70%。

MS  $m/z$  301 ( $\text{MH}^+$ )。

- 15 参考例 4 6 5-ヒドロキシ-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル



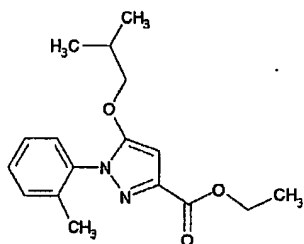
- 20 オキサリ酢酸ジエチルナトリウム塩（10.5 g、50 mmol）、酢酸（100 mL）およびトルエン（50 mL）の混合物に、室温、攪拌下、(2-メチルフェニル)ヒドラジン塩酸塩（7.93 g、50 mmol）の水溶液（50 mL）を加え、3 時間加熱還流した。反応液を冷却後、反応液を分液し、有機層を水および飽和食塩水にて洗浄、乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=10/1～3/1）にて精製し、黄色結晶を得た。ついで、本品を酢酸（36 mL）に溶解し、2 時間加熱還流した。反応液を冷却後、反応液を減圧下に



濃縮し、ヘキサン-酢酸エチルにて再結晶することにより、無色結晶の表題化合物 (2.69 g、収率 22%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.30 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.02 (3H, s), 3.74 (1H, s), 4.33 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 5.94 (1H, s), 7.13-7.36 (4H, m)。

5 参考例 4 7 5-イソブトキシ-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル



5-ヒドロキシ-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

(1.0 g、4.06 mmol)、炭酸カリウム (0.84 g、6.09 mmol) および N,N-ジメチ

10 ルホルムアミド (10 mL) の混合物に、室温、攪拌下、イソブチルブロミド

(0.49 mL、4.47 mmol) を加え、同温にて 16 時間攪拌した。反応液を酢酸エ

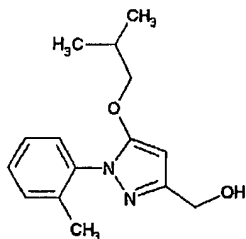
チルにて希釈し、水および 5% 硫酸水素カリウム水溶液にて洗浄、乾燥後、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10/1~4/1) にて精製し、淡黄色結晶の表題化合物 (1.07 g、収率 87%)

15 を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.90 (6H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 1.40 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.02 (1H, m), 2.13 (3H, s), 3.84 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.41 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.17 (1H, s), 7.21-7.41 (4H, m)。

参考例 4 8 [5-イソブトキシ-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]

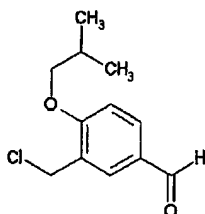
20 メタノール



5-イソブトキシ-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (1.07 g、3.54 mmol) の無水テトラヒドロフラン溶液 (10 mL) に、0 °C、攪拌下、水素化リチウムアルミニウム (0.13 g、3.54 mmol) を加え、同温にて 2 時間攪拌した。反応終了後、系内に硫酸ナトリウム十水和物 (2.28 g、7.08 mmol) を加えて室温で 2 時間攪拌した後、析出した不溶物を濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=4/1~1/1) にて精製し、淡黄色油状の表題化合物 (0.85 g、収率 92%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.90 (6H, d, J=6.6Hz), 1.92-2.12 (2H, m), 2.16 (3H, s), 3.80 (2H, d, J=6.9Hz), 4.65 (2H, d, J=5.7Hz), 5.64 (1H, s), 7.23-7.36 (4H, m)。

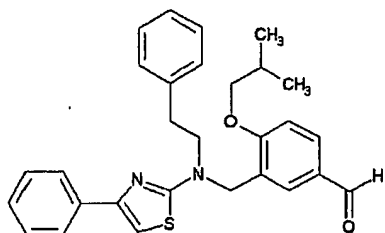
参考例 49 3-(クロロメチル)-4-イソブトキシベンズアルデヒド



4-イソブトキシベンズアルデヒド (6.9 g、38.7 mmol)、塩化アルミニウム (12.9 g、96.8 mmol) およびニトロメタン (39 mL) の混合物に、0 °C、攪拌下、メトキシアセチルクロリド (4.1 mL、44.5 mmol) を加え、同温にて 3 時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10/1~4/1) にて精製し、無色結晶の表題化合物 (5.22 g、収率 60%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.08 (6H, d, J=6.9Hz), 2.19 (1H, m), 3.89 (2H, d, J=6.0Hz), 4.68 (2H, s), 6.98 (1H, d, J=8.4Hz), 7.84 (1H, dd, J=8.4, 2.1Hz), 7.91 (1H, d, J=2.1Hz), 9.89 (1H, s)。

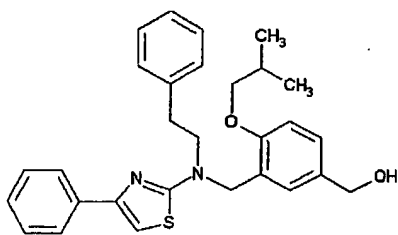
参考例 50 4-イソブトキシ-3-[(2-フェニルエチル)(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル}ベンズアルデヒド



- 4-フェニル-N-(2-フェニルエチル)-1,3-チアゾール-2-アミン (0.95 g、3.40 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (7 mL) 溶液に、0 °C、攪拌下、水素化ナトリウム (60% 油性、0.14 g、3.40 mmol) を加え、同温にて 5 分間攪拌した。ついで、系内に 3-(クロロメチル)-4-イソプトキシベンズアルデヒド (0.70 g、3.09 mmol) およびヨウ化ナトリウム (0.51 g、3.40 mmol) を加え、室温にて 16 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水および飽和食塩水にて洗浄、乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10/1~3/1) にて精製し、淡黄色油状の表題化合物 (1.43 g、収率 99%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.03 (6H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 2.12 (1H, m), 3.03 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.76 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.85 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.68 (2H, s), 6.74 (1H, s), 6.97 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.17–7.34 (6H, m), 7.34–7.43 (2H, m), 7.74–7.83 (2H, m), 7.84–7.91 (2H, m), 9.82 (1H, s)。

- 参考例 5 1 (4-イソプトキシ-3-[(2-フェニルエチル)(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル}フェニル)メタノール

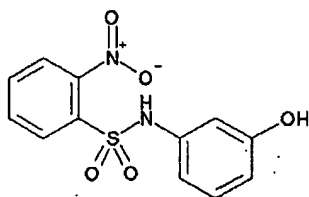


- 4-イソプトキシ-3-[(2-フェニルエチル)(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル}ベンズアルデヒド (1.43 g、3.04 mmol)、メタノール (5 mL) およびテトラヒドロフラン (10 mL) の混合物に、0 °C、攪拌下、水素化ホウ素ナトリウム (58 mg、1.52 mmol) を加え、同温にて 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水および飽和食塩水にて洗浄、乾燥後、減圧濃縮し

た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=10/1  
 ~1/1）にて精製し、無色結晶の表題化合物（1.28 g、収率 88%）を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.01 (6H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.47 (1H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ),  
 2.09 (1H, m), 3.02 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.70-3.80 (4H, m), 4.55 (2H, d,  
 5  $J=4.8\text{Hz}$ ), 4.67 (2H, s), 6.72 (1H, s), 6.85 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.16-  
 7.34 (8H, m), 7.35-7.43 (2H, m), 7.86-7.93 (2H, m)。

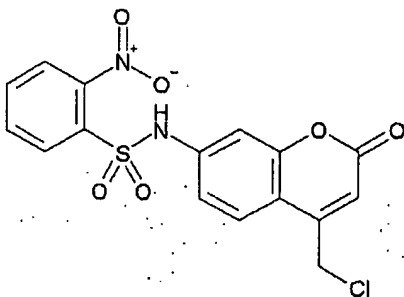
参考例 5 2 N-(3-ヒドロキシフェニル)-2-ニトロベンゼンスルホンアミド



参考例 3 と同様にして、3-アミノフェノールから表題化合物を淡茶色結晶と  
 10 して得た。収率 77%。

MS  $m/z$  295 ( $\text{MH}^+$ )。

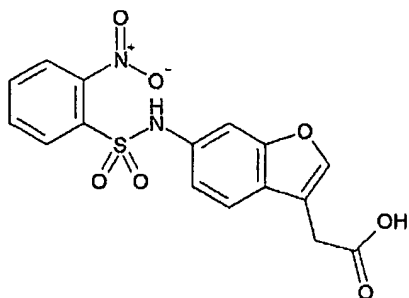
参考例 5 3 N-[4-(クロロメチル)-2-オキソ-2H-クロメン-7-イル]-2-ニトロベ  
 ンゼンスルホンアミド



15 N-(3-ヒドロキシフェニル)-2-ニトロベンゼンスルホンアミド (21.0 g、71.4  
 mmol) の濃硫酸 (8 mL) 懸濁液に 4-クロロアセト酢酸エチル (12.0 mL、85.6  
 mmol) を少しずつ加えて室温で 18 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、生じ  
 た固体を濾取し、水で洗浄後、風乾して、表題化合物 (14.3 g、収率 51%) を  
 得た。

20 MS  $m/z$  282 ( $\text{MH}^+$ )。

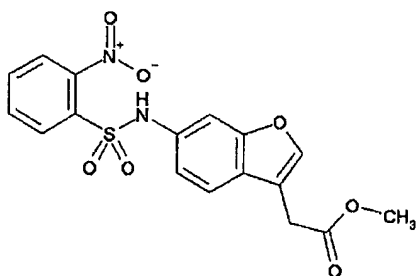
参考例 5 4 (6-[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-1-ベンゾフラン-3-  
 イル)酢酸



- 5 N-[4-(クロロメチル)-2-オキソ-2H-クロメン-7-イル]-2-ニトロベンゼンスルホンアミド (14.3 g、36.2 mmol) と 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (120 mL) の混合液を室温で 24 時間攪拌した。反応液に 1 M 塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エチルとテトラヒドロフランの混合溶媒で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗淨し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、表題化合物 (13.6 g、定量的) を淡茶色結晶として得た。

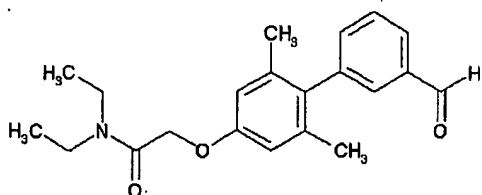
MS  $m/z$  377 ( $MH^+$ )。

- 参考例 55 (6-{[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチル



- 15 (6-{[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸 (2.84 g、7.55 mmol) をメタノール (8 mL) に懸濁させ、氷冷下、塩化チオニル (2 mL、27.4 mmol) を滴下した。滴下終了後、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗淨し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20%~60% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、表題化合物 (1.82 g、収率 62%) を黄色プリズム晶として得た。
- 20 MS  $m/z$  391 ( $MH^+$ )。

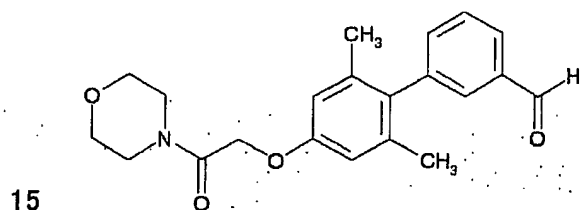
参考例 5 6 N,N-ジエチル-2-[(3'-ホルミル-2,6-ジメチルビフェニル-4-イル)オキシ]アセトアミド



- 4'-ヒドロキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルバルデヒド (0.905 g、  
 5 4.00 mmol) および 2-クロロ-N,N-ジエチルアセトアミド (0.748 g、5.00  
 mmol) のアセトン (10 mL) 溶液に炭酸カリウム (0.663 g、4.80 mmol) を加  
 え、窒素雰囲気下、2 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、水を加えて酢  
 酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾  
 燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30%~70%  
 10 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (0.729 g、収率 54%) を黄色油  
 状物として得た。

MS m/z 340 (MH<sup>+</sup>)。

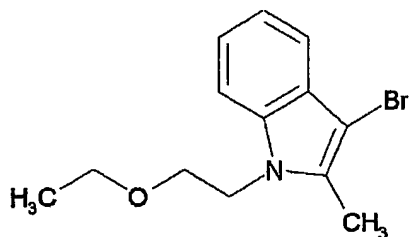
参考例 5 7 2',6'-ジメチル-4'-(2-モルホリン-4-イル-2-オキシエトキシ)ビ  
 フェニル-3-カルバルデヒド



- 15 参考例 5 6 と同様にして、4'-ヒドロキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カル  
 バルデヒドおよび 4-(クロロアセチル)モルホリンから表題化合物を無色油状物  
 として得た。収率 71%。

MS m/z 354 (MH<sup>+</sup>)。

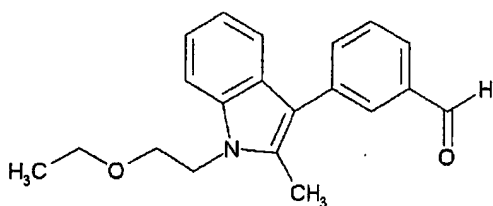
- 20 参考例 5 8 3-ブromo-1-(2-エトキシエチル)-2-メチル-1H-インドール



- 氷冷下、水素化ナトリウム（60% 油性、1.44 g、36.0 mmol）を 3-ブromo-2-メチル-1H-インドール（6.30 g、30.0 mmol）の N,N-ジメチルホルムアミド（30 mL）溶液に少量ずつ加え、窒素雰囲気下、同温で 1 時間攪拌した。反応液
- 5 に 2-ブromoエチル エチル エーテル（5.07 mL、45.0 mmol）およびヨウ化ナトリウム（0.747 g、4.50 mmol）を加え、70 °C で 6 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン～25% 酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、表題化合物
- 10 （6.30 g、収率 74%）を暗紫色油状物として得た。

MS m/z 282 (MH<sup>+</sup>)。

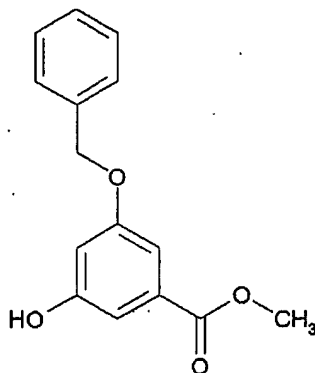
参考例 59 3-[1-(2-エトキシエチル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル]ベンズアルデヒド



- 15 参考例 2 と同様にして、3-ブromo-1-(2-エトキシエチル)-2-メチル-1H-インドールおよび (3-ホルミルフェニル) ボロン酸から表題化合物を黄色油状物として得た。収率 13%。

MS m/z 308 (MH<sup>+</sup>)。

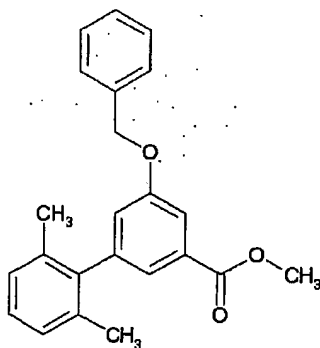
参考例 60 3-(ベンジルオキシ)-5-ヒドロキシ安息香酸メチル



- 3,5-ジヒドロキシ安息香酸メチル (8.41 g、50.0 mmol) およびベンジルブ  
ロミド (3.57 mL、30.0 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 溶液に  
炭酸カリウム (4.15 g、30.0 mmol) を加え、窒素雰囲気下、70 °C で 16 時  
5. 間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を  
飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリ  
カゲルカラムクロマトグラフィー (5%~30% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製  
し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、表題化合物 (3.56 g、収率 46%)  
を無色プリズム晶として得た。

10 MS  $m/z$  259 ( $MH^+$ )。

参考例 6 1 5-(ベンジルオキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルボン酸メ  
チル



- 3-(ベンジルオキシ)-5-ヒドロキシ安息香酸メチル (3.10 g、12.0 mmol) お  
15 よび N-エチルジイソプロピルアミン (2.51 mL、14.4 mmol) のジクロロメタ  
ン (30 mL) 溶液に、氷冷下、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (2.22 mL、  
13.2 mmol) を滴下し、同温で 1 時間攪拌した。反応液を水洗し、無水硫酸マ  
グネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を 1,2-ジメトキシエタン

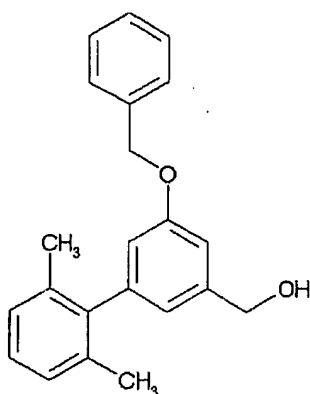


(40 mL) に溶解させ、2,6-ジメチルフェニルボロン酸 (2.25 g、15.0 mmol)、リン酸三カリウム (3.82 g、18.0 mmol)、およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.693 g、0.600 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下、80 °C で 15 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加え

- 5 酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン〜20% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、表題化合物 (3.60 g、収率 87%) を黄色油状物として得た。

MS  $m/z$  347 ( $MH^+$ )。

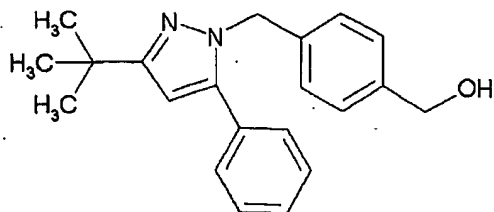
- 10 参考例 6 2 [5-(ベンジルオキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メタノール



- 5-(ベンジルオキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルボン酸メチル (1.04 g、3.00 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に水素化リチウムアルミニウム (0.114 g、3.00 mmol) を少量ずつ加え、窒素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。反応液に硫酸ナトリウム十水和物 (0.967 g、3.00 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。析出した不溶物をセライトで濾過し、濾液を減圧濃縮して、表題化合物 (0.934 g、収率 98%) を無色油状物として得た。

- $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.68(1H, t,  $J=5.7$ Hz), 2.02(6H, s), 4.71(2H, d,  $J=5.7$ Hz), 5.09(2H, s), 6.67-6.75(2H, m), 6.99-7.19(4H, m), 7.28-7.47(5H, m)。

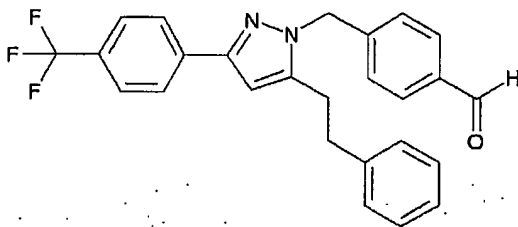
- 20 参考例 6 3 {4-[(3-tert-ブチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]フェニル}メタノール



3-tert-ブチル-5-フェニル-1H-ピラゾール (2.0 g、10 mmol)、4-(クロロメチル)ベンジルアルコール (1.70 g、10.8 mmol)、炭酸カリウム (2.76 g、20 mmol)、および N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) の混合物を 120 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5%~80% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、表題化合物 (640 mg、収率 20%) を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.37(9H, s), 1.68(1H, t, J=5.9Hz), 4.65(2H, d, J=5.7Hz), 5.27-5.35(2H, m), 6.20(1H, s), 7.00(2H, d, J=8.3Hz), 7.23-7.37(7H, m)。

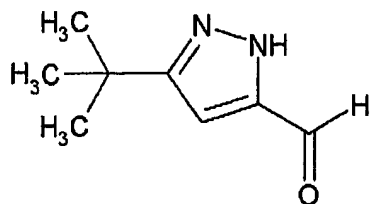
参考例 6 4 4-({5-(2-フェニルエチル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-1-イル}メチル)ベンズアルデヒド



15 [4-({5-(2-フェニルエチル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-1-イル}メチル)フェニル]メタノール (2.00 g、4.58 mmol)、二酸化マンガン (7.00 g、80.5 mmol)、およびテトラヒドロフラン (50 mL) の混合物を室温で 2 時間攪拌した。不溶物を濾別し、濾液を濃縮して、表題化合物 (1.70g、収率 86%) を無色結晶として得た。

20 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.79-2.87(2H, m), 2.88-2.97(2H, m), 5.30(2H, s), 6.51(1H, s), 7.07-7.13(2H, m), 7.18-7.33(5H, m), 7.65(2H, d, J=8.3Hz), 7.79-7.85(2H, m), 7.91(2H, d, J=8.1Hz), 9.98(1H, s)。

参考例 6 5 3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-5-カルバルデヒド

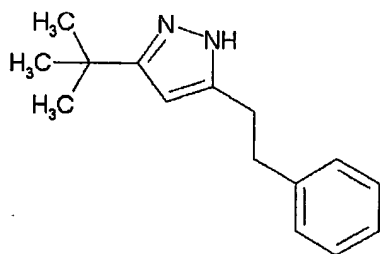


3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル (4.00 g、20.4 mmol)

およびテトラヒドロフラン (50 mL) の混合物に氷冷下、水素化リチウムアルミニウム (800 mg、21.1 mmol) を少量ずつ加え、同温で 1 時間攪拌した。反応混合物に硫酸ナトリウム十水和物 (7.6 g) を加え、不溶物を濾別した。濾液を濃縮して得られた残留物、二酸化マンガン (10 g、115 mmol)、テトラヒドロフラン (100 mL) の混合物を室温で 3 時間攪拌した。不溶物を濾別し、濾液を濃縮して表題化合物 (2.13 g、収率 69%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.37 (9H, s), 6.65 (1H, s), 9.95 (1H, s)。

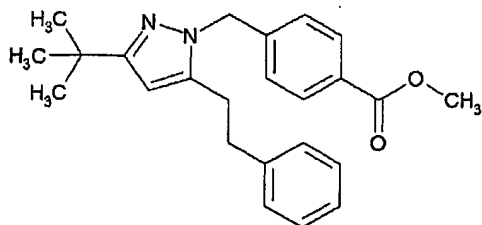
#### 10 参考例 6 6 3-tert-ブチル-5-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール



参考例 2 9 と同様にして、3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-5-カルバルデヒドから表題化合物を無色結晶として得た。収率 83%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.31 (9H, s), 2.90-2.99 (4H, m), 5.89 (1H, s), 7.18-7.33 (5H, m)。

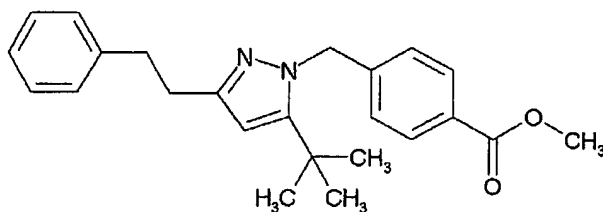
#### 15 参考例 6 7 4-{[3-tert-ブチル-5-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}安息香酸メチル



3-tert-ブチル-5-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール (1.57 g、6.87 mmol)、水素化ナトリウム (60% 油性、280 mg、7 mmol)、および N,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) の混合物に 4-(プロモメチル)安息香酸メチル (2.29 g、10.0 mmol) を室温に加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を 1 M 塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5%~40% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、表題化合物 (1.75 g、収率 68%) を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.33 (9H, s), 2.66-2.74 (2H, m), 2.77-2.87 (2H, m), 3.89 (3H, s), 5.24 (2H, s), 6.00 (1H, s), 7.00-7.09 (4H, m), 7.18-7.30 (3H, m), 7.93-7.98 (2H, m)。

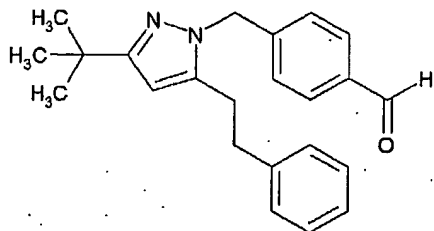
参考例 68 4-{[5-tert-ブチル-3-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}安息香酸メチル



参考例 67 の副生成物として、黄色油状の表題化合物 (240 mg、収率 9%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.26 (9H, s), 2.86-3.00 (4H, m), 3.89 (3H, s), 5.49 (2H, s), 5.90 (1H, s), 6.91 (2H, d, J=8.8Hz), 7.17-7.30 (5H, m), 7.91-7.96 (2H, m)。

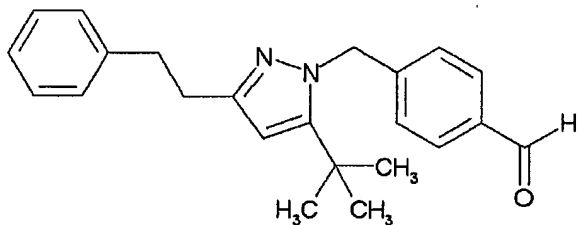
参考例 69 4-{[3-tert-ブチル-5-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}ベンズアルデヒド



ジヒドリドビス(2-メトキシエトキシ)アルミン酸ナトリウム (70% トルエン  
 溶液、25 g、86.6 mmol) に 0 °C で 1-メチルピペラジン (10.7 g、107  
 mmol) を滴下した。得られた溶液に 4-{[3-tert-ブチル-5-(2-フェニルエチ  
 ル)-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}安息香酸メチル (1.65 g、4.38 mmol) を  
 5 0 °C で少量ずつ加え、同温でさらに 1 時間攪拌した。反応混合物を 2 M 塩酸  
 に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧  
 濃縮して、表題化合物 (1.40 g、収率 92%) を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.33(9H, s), 2.67-2.75(2H, m), 2.78-2.90(2H, m),  
 5.26(2H, s), 6.01(1H, s), 6.97-7.33(7H, m), 7.77-7.84(2H, m),  
 10 9.97(1H, s)。

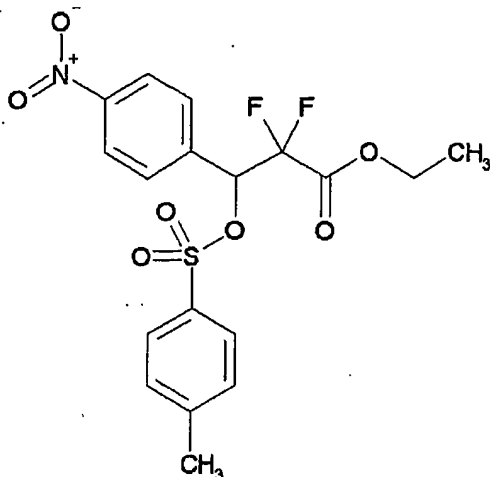
参考例 70 4-{[5-tert-ブチル-3-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-1-イ  
 ル]メチル}ベンズアルデヒド



参考例 69 と同様にして、4-{[5-tert-ブチル-3-(2-フェニルエチル)-1H-ピ  
 15 ラゾール-1-イル]メチル}安息香酸メチルから表題化合物を黄色油状物として得  
 た。収率 72%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.27(9H, s), 2.87-3.02(4H, m), 5.53(2H, s),  
 5.92(1H, s), 7.01(2H, d, J=8.1Hz), 7.13-7.34(5H, m), 7.79(2H, d,  
 J=8.1Hz), 9.97(1H, s)。

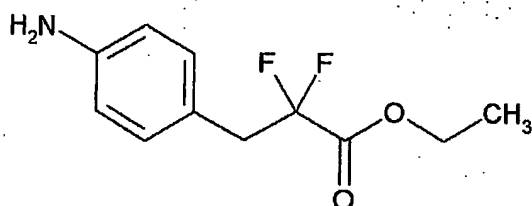
20 参考例 71 2,2-ジフルオロ-3-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]オキシ}-3-(  
 (4-ニトロフェニル)プロパン酸エチル



2, 2-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-3-(4-ニトロフェニル)プロパン酸エチル (800 mg、2.91 mmol) のピリジン (20 mL) 溶液に p-トルエンスルホニルクロリド (665 mg、3.49 mmol) を滴下し、混合物を室温で 3 日間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5% ~40% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、表題化合物 (1.09 g、収率 99%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.34(3H, t, J=7.2Hz), 2.40(3H, s), 4.25-4.36(2H, m), 5.98(1H, dd, J=15.8, 6.2Hz), 7.20-7.30(2H, m), 7.51(2H, d, J=8.5Hz), 7.62(2H, d, J=8.3Hz), 8.15(2H, d, J=8.7Hz)。

参考例 7 2. 3-(4-アミノフェニル)-2, 2-ジフルオロプロパン酸エチル

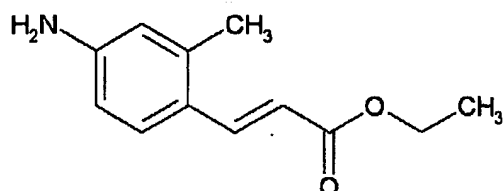


2, 2-ジフルオロ-3-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]オキシ}-3-(4-ニトロフェニル)プロパン酸エチル (1.06 g、2.80 mmol) の酢酸エチル (30 mL) 溶液に 10% パラジウム-炭素 (50% 含水品、0.50 g) を加え、水素雰囲気下 (風船圧)、室温で 16 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えたのち、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減

圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（10%～50% 酢酸エチル/ヘキサン）で精製して、表題化合物（255 mg、収率 40%）を淡黄色油状物として得た。

MS  $m/z$  230 ( $MH^+$ )。

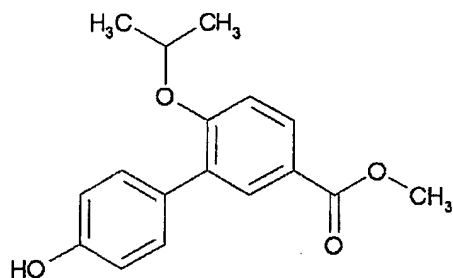
5 参考例 7 3 (2E)-3-(4-アミノ-2-メチルフェニル)アクリル酸エチル



参考例 2 0 と同様にして、4-プロモ-3-メチルアニリンから表題化合物を淡茶色油状物として得た。収率 44%。

MS  $m/z$  206 ( $MH^+$ )。

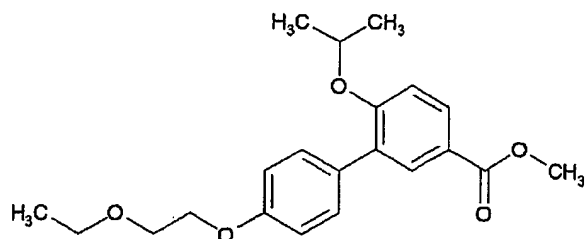
10 参考例 7 4 4'-ヒドロキシ-6-イソプロポキシビフェニル-3-カルボン酸メチル



参考例 4 2 と同様にして、3-プロモ-4-イソプロポキシ安息香酸メチルおよび(4-ヒドロキシフェニル)ボロン酸から表題化合物を無色針状晶として得た。収率 64%。

15 MS  $m/z$  287 ( $MH^+$ )。

参考例 7 5 4'-(2-エトキシエトキシ)-6-イソプロポキシビフェニル-3-カルボン酸メチル



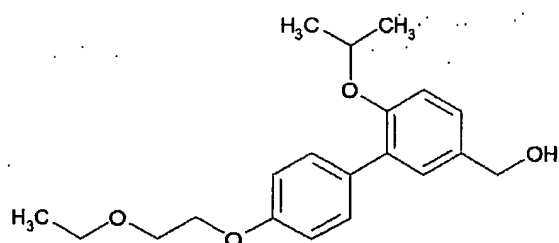
参考例 4 3 と同様にして、4'-ヒドロキシ-6-イソプロポキシビフェニル-3-カルボン酸メチルおよび 2-クロロエチル エチル エーテルから表題化合物を淡茶色油状物として得た。収率 89%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.26 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.31 (6H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ),

- 5 3.63 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.82 (2H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 3.89 (3H, s), 4.17 (2H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ ); 4.54-4.70 (1H, m), 6.96 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.15-7.25 (1H, m), 7.47 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.96 (1H, dd,  $J=2.2, 8.8\text{Hz}$ ), 8.00 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ )。

参考例 7 6 [4'-(2-エトキシエトキシ)-6-イソプロポキシビフェニル-3-イル]

# 10 メタノール



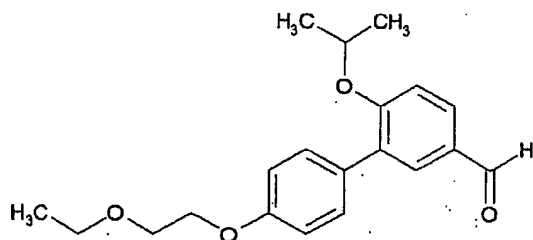
参考例 4 4 と同様にして、4'-(2-エトキシエトキシ)-6-イソプロポキシビフェニル-3-カルボン酸メチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 87%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.24 (6H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 1.26 (3H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ),

- 15 1.57 (1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.63 (2H, q,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 3.82 (2H, t,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 4.17 (2H, t,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 4.36-4.50 (1H, m), 4.66 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.96 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 6.97 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.23-7.30 (1H, m), 7.32 (1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 7.48 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ )。

参考例 7 7 4'-(2-エトキシエトキシ)-6-イソプロポキシビフェニル-3-カルバ

# 20 ルデヒド



[4'-(2-エトキシエトキシ)-6-イソプロポキシビフェニル-3-イル]メタノール

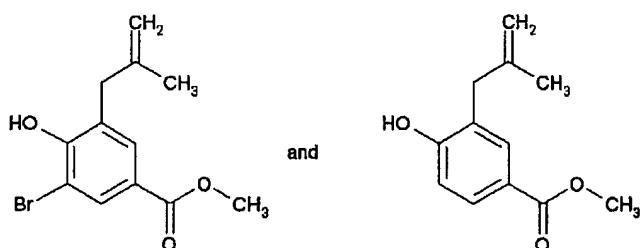
(0.90 g、2.72 mmol) および二酸化マンガン (2.7 g、31.1 mmol) のテトラヒ



ドロフラン (40 mL) 溶液を室温で 2 時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:19~3:7) に付し、表題化合物 (725 mg) を無色針状晶として得た。収率 81%。

5 MS  $m/z$  329 ( $MH^+$ )。

参考例 7 8 3-ブromo-4-ヒドロキシ-5-(2-メチルプロパ-2-エン-1-イル)安息香酸メチルおよび 4-ヒドロキシ-5-(2-メチルプロパ-2-エン-1-イル)安息香酸メチル



10 3-ブromo-4-[(2-メチルプロパ-2-エン-1-イル)オキシ]安息香酸メチル

(12.5 g, 43.8 mmol) および N,N-ジエチルアニリン (15 mL, 94.3 mmol) の混合物を 240 °C で 2.5 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、希塩酸、水、塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:19~1:4) に付し、表題化合物を得た。

3-ブromo-4-ヒドロキシ-5-(2-メチルプロパ-2-エン-1-イル)安息香酸メチル  
淡茶色油状物 (4.1 g、収率 33%)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.74(3H, s), 3.42(2H, s), 3.89(3H, s), 4.72(1H, br s), 4.87(1H, br s), 6.01(1H, s), 7.78(1H, d, J=2.0Hz), 8.07(1H, d, J=2.0Hz)。

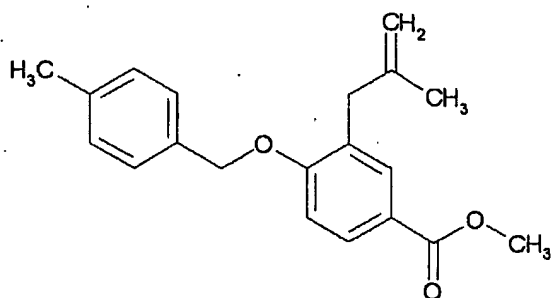
20

4-ヒドロキシ-5-(2-メチルプロパ-2-エン-1-イル)安息香酸メチル  
淡茶色油状物 (1.25 g、収率 14%)。

MS  $m/z$  207 ( $MH^+$ )。

参考例 7 9 4-[(4-メチルベンジル)オキシ]-3-(2-メチルプロパ-2-エン-1-イル)安息香酸メチル

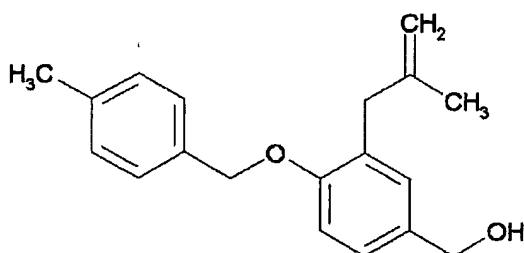
25



参考例 4 7 と同様にして、4-ヒドロキシ-5-(2-メチルプロパ-2-エン-1-イル)安息香酸メチルおよび 4-メチルベンジルブロミドから表題化合物を淡黄色油状物として得た。収率 88%。

5 MS  $m/z$  311 ( $MH^+$ )。

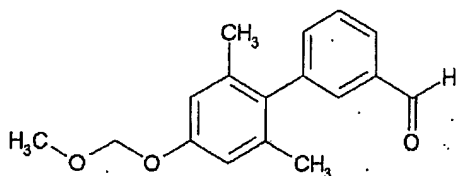
参考例 8 0 {4-[(4-メチルベンジル)オキシ]-3-(2-メチルプロパ-2-エン-1-イル)フェニル} メタノール



参考例 4 4 と同様にして、4-[(4-メチルベンジル)オキシ]-3-(2-メチルプロ  
10 パ-2-エン-1-イル)安息香酸メチルから表題化合物を淡黄色油状物として得た。  
収率 73%。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.49 (1H, t,  $J=5.8$ Hz), 1.72 (3H, s), 2.36 (3H, s),  
3.39 (2H, s), 4.60 (2H, d,  $J=5.8$ Hz), 4.67 (1H, br s), 4.79 (1H, br s),  
5.04 (2H, s), 6.90 (1H, d,  $J=9.2$ Hz), 7.15-7.40 (6H, m)。

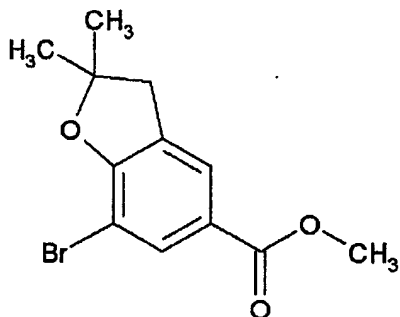
15 参考例 8 1 4'-(メトキシメトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルバルデ  
ヒド



参考例 18 と同様にして、4'-ヒドロキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルバルデヒドおよびクロロメチル メチル エーテルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 32%。

MS m/z 271 (MH<sup>+</sup>)。

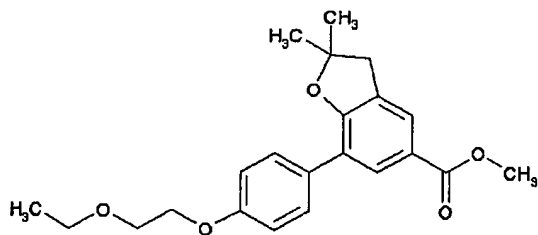
- 5 参考例 82 7-プロモ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-カルボン酸メチル



- 3-プロモ-4-ヒドロキシ-5-(2-メチルプロパ-2-エン-1-イル)安息香酸メチル (4.1 g、14.4 mmol) および三フッ化ホウ素 ジエチルエーテル錯体 (2.0 mL、15.8 mmol) のトルエン (30 mL) 溶液を 100 °C で 90 分間攪拌した。反応溶液を冷却後、酢酸エチルで希釈し、水、炭酸水素ナトリウム水溶液、塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=3:97~15:85) に付し、表題化合物 (3.05 g、収率 74%) を無色プリズム晶として得た。

- 15 MS m/z 286 (MH<sup>+</sup>)。

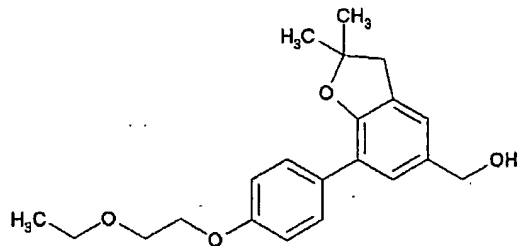
参考例 83 7-[4-(2-エトキシエトキシ)フェニル]-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-カルボン酸メチル



- 参考例 42 と同様にして、7-プロモ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-カルボン酸メチルおよび [4-(2-エトキシエトキシ)フェニル] ボロン酸から表題化合物を無色針状晶として得た。収率 79%。

MS m/z 371 (MH<sup>+</sup>).

参考例 8 4 {7-[4-(2-エトキシエトキシ)フェニル]-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル}メタノール

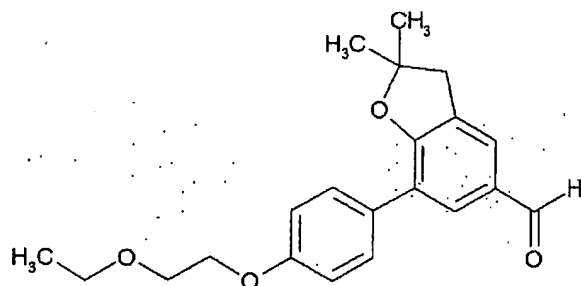


- 5 参考例 4 4 と同様にして、7-[4-(2-エトキシエトキシ)フェニル]-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-カルボン酸メチルから表題化合物を無色針状晶として得た。収率 98%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.25(3H, t, J=7.0Hz), 1.50(6H, s), 3.04(2H, s), 3.62(2H, q, J=7.0Hz), 3.81(2H, t, J=5.0Hz), 4.16(2H, t, J=5.0Hz),

- 10 4.62(2H, br s), 6.97(2H, d, J=8.8Hz), 7.11(1H, br s), 7.24(1H, br s), 7.65(2H, d, J=8.8Hz)。

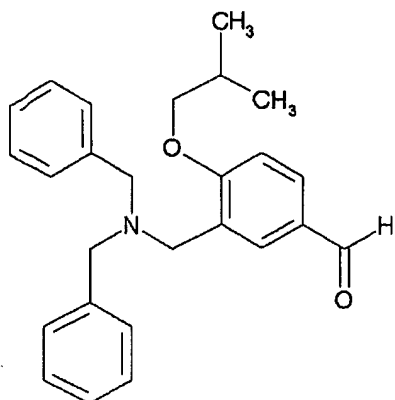
参考例 8 5 7-[4-(2-エトキシエトキシ)フェニル]-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-カルバルデヒド



- 15 参考例 7 7 と同様にして、{7-[4-(2-エトキシエトキシ)フェニル]-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル}メタノールから表題化合物を淡黄色油状物として得た。収率 89%。

MS m/z 341 (MH<sup>+</sup>).

参考例 8 6 3-[(ジベンジルアミノ)メチル]-4-イソブトキシベンズアルデヒド

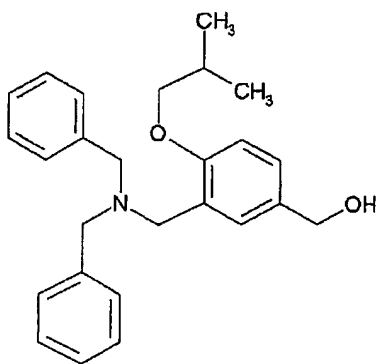


参考例 50 と同様にして、ジベンジルアミンおよび 3-(クロロメチル)-4-イソブトキシベンズアルデヒドから表題化合物を黄色油状物として得た。収率 72%。

- 5  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.04(6H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 2.11(1H, m), 3.61(4H, s), 3.65(2H, s), 3.79(2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 6.90(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.17-7.36(6H, m), 7.37-7.45(4H, m), 7.73(1H, dd,  $J=2.1, 8.4\text{Hz}$ ), 8.15(1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 9.90(1H, s)。

参考例 87 {3-[(ジベンジルアミノ)メチル]-4-イソブトキシフェニル}メタノール

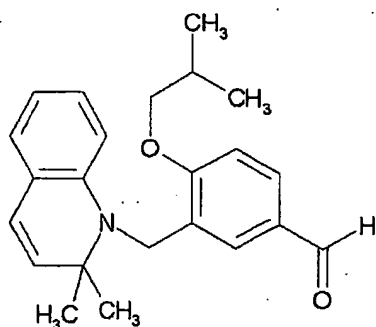
10 ール



参考例 51 と同様にして、3-[(ジベンジルアミノ)メチル]-4-イソブトキシベンズアルデヒドから表題化合物を無色油状物として得た。収率 86%。

- 15  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.03(6H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.47(1H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 2.09(1H, m), 3.59(4H, s), 3.64(2H, s), 3.70(2H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 4.62(2H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 6.79(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.14-7.34(7H, m), 7.38-7.44(4H, m), 7.58(1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ )。

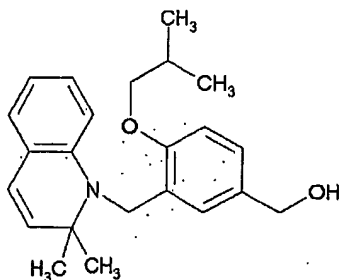
参考例 88 3-[(2,2-ジメチルキノリン-1(2H)-イル)メチル]-4-イソプトキシ  
ベンズアルデヒド



参考例 50と同様にして、2,2-ジメチル-1,2-ジヒドロキノリンおよび 3-(クロロメチル)-4-イソプトキシベンズアルデヒドから表題化合物を黄色結晶として得た。収率 83%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.12(6H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.39(6H, s), 2.23(1H, m), 3.92(2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.48(2H, s), 5.47(1H, d,  $J=9.9\text{Hz}$ ), 6.10(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 6.32(1H, d,  $J=9.9\text{Hz}$ ), 6.54(1H, m), 6.82-6.92(2H, m), 6.98(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.72-7.81(2H, m), 9.77(1H, s)。

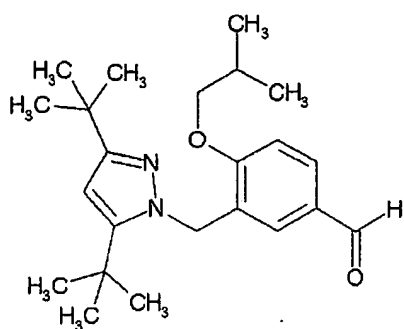
参考例 89 {3-[(2,2-ジメチルキノリン-1(2H)-イル)メチル]-4-イソプトキシフェニル}メタノール



参考例 51と同様にして、3-[(2,2-ジメチルキノリン-1(2H)-イル)メチル]-4-イソプトキシベンズアルデヒドから表題化合物を淡黄色油状物として得た。収率 91%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.09(6H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.38(6H, s), 1.42(1H, m), 2.18(1H, m), 3.83(2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.47(2H, s), 4.49(2H, d,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 5.45(1H, d,  $J=9.6\text{Hz}$ ), 6.15(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 6.30(1H, d,  $J=9.6\text{Hz}$ ), 6.52(1H, m), 6.81-6.92(3H, m), 7.17-7.24(2H, m)。

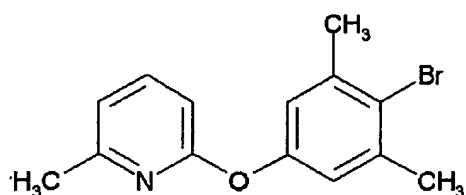
参考例 9 0 3-[(3,5-ジ-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-4-イソ  
プトキシベンズアルデヒド



参考例 5 0 と同様にして、3,5-ジ-tert-ブチル-1H-ピラゾールおよび 3-(ク  
ロロメチル)-4-イソプロトキシベンズアルデヒドから表題化合物を無色結晶とし  
て得た。収率 90%。

MS (ESI+): 371 (M+H)。

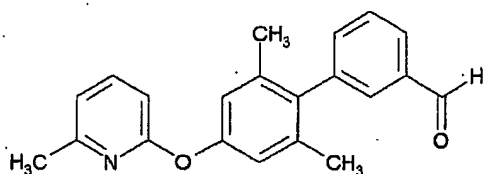
参考例 9 1 2-(4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノキシ)-6-メチルピリジン



10 水酸化ナトリウム (0.23 g、5.81 mmol) のメタノール (50 mL) 溶液に、4-  
ブロモ-3,5-ジメチルフェノール (1.17 g、5.81 mmol) を加え、室温で 10 分  
間放置した後、濃縮乾固して 4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノールのナトリウム  
塩 (1.30 g) を得た。次いで、本品、2-ブロモ-6-メチルピリジン (1.0 g、  
5.81 mmol) および銅粉末 (11 mg、0.17 mmol) の混合物を 185 °C にて 1 時  
15 間攪拌した。反応液を冷却後、酢酸エチルにて希釈し、水および飽和食塩水にて  
洗浄、乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
(ヘキサン〜ヘキサン/酢酸エチル=5/1) にて精製し、淡黄色油状の表題化合物  
(1.25 g、収率 74%) を得た。

MS (ESI+): 292 (M+H), 294。

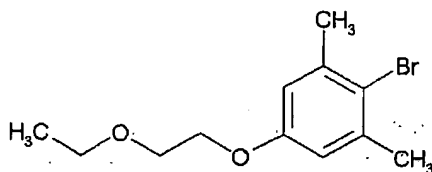
20 参考例 9 2 2',6'-ジメチル-4'-[(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ]ビフェニ  
ル-3-カルバルデヒド



参考例 2 と同様にして、2-(4-ブromo-3,5-ジメチルフェノキシ)-6-メチルピリジンおよび (3-ホルミルフェニル) ボロン酸から表題化合物を無色油状物として得た。収率 94%。

5 MS (ESI<sup>+</sup>): 318 (M+H)。

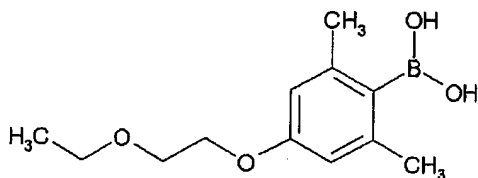
参考例 9 3 2-ブromo-5-(2-エトキシエトキシ)-1,3-ジメチルベンゼン



参考例 1 8 と同様にして、4-ブromo-3,5-ジメチルフェノールおよび 2-クロロエチル エチル エーテルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 98%。

10 MS (ESI<sup>+</sup>): 274 (M+H)。

参考例 9 4 [4-(2-エトキシエトキシ)-2,6-ジメチルフェニル] ボロン酸



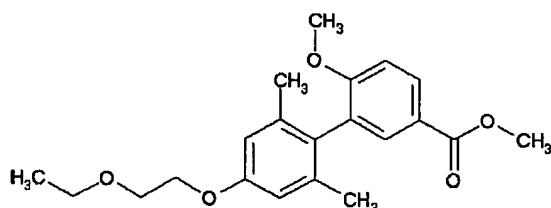
2-ブromo-5-(2-エトキシエトキシ)-1,3-ジメチルベンゼン (10.0 g、36.6 mmol) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液に、-78 °C 攪拌下 n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (1.6 M、25.1 mL、40.2 mmol) を加えた。反応液を同温にて 30 分間攪拌した後、ホウ酸トリイソプロピル (10.5 mL、45.5 mmol) を加え、室温まで昇温させた後、3 時間攪拌した。反応液に 5 M 塩酸 (20 mL) を加え、酢酸エチルおよび水を加えて分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をヘキサン/ジエチルエーテルにて洗浄、乾燥し、

15 淡黄色結晶の表題化合物 (5.9 g、収率 68%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.24(3H, t, J=7.0Hz), 2.36(6H, s), 3.60(2H, q, J=7.0Hz), 3.77(2H, t, J=5.0Hz), 4.09(2H, t, J=5.0Hz), 4.52(2H, s), 6.58(2H, s)。



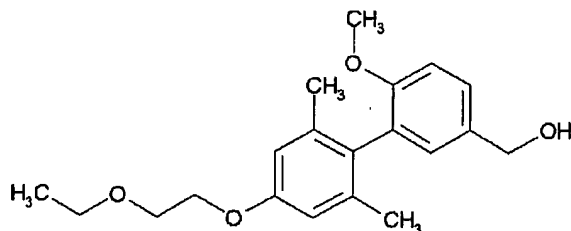
参考例 9 5 4'-(2-エトキシエトキシ)-6-メトキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルボン酸メチル



- 3-プロモ-4-メトキシ安息香酸メチル (0.90 g、3.67 mmol)、[4-(2-エトキシエトキシ)-2,6-ジメチルフェニル]ボロン酸 (0.87 g、3.67 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (0.13 g、0.15 mmol)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル (79 mg、0.22 mmol)、リン酸三カリウム (1.56 g、7.34 mmol) およびトルエン (20 mL) の混合物を窒素雰囲気下 90 °C にて 18 時間攪拌した。反応液を冷却後、不溶物を濾過して除き、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=9/1~ヘキサン/酢酸エチル=1/1) にて精製し、黄色油状の表題化合物 (0.71 g、収率 54%) を得た。

MS (ESI<sup>+</sup>): 359 (M+H)。

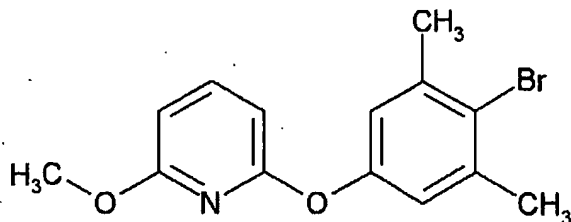
- 参考例 9 6 [4'-(2-エトキシエトキシ)-6-メトキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メタノール



参考例 2 8 と同様にして、4'-(2-エトキシエトキシ)-6-メトキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルボン酸メチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 100%。

- 20 MS (ESI<sup>+</sup>): 331 (M+H)。

参考例 9 7 2-(4-プロモ-3,5-ジメチルフェノキシ)-6-メトキシピリジン

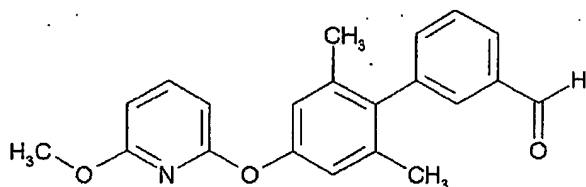


参考例 9 1 と同様にして、4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノールおよび 2-ブロモ-6-メトキシピリジンから表題化合物を黄色油状物として得た。収率 73%。

MS (ESI+): 309 (M+H), 311。

#### 5 参考例 9 8

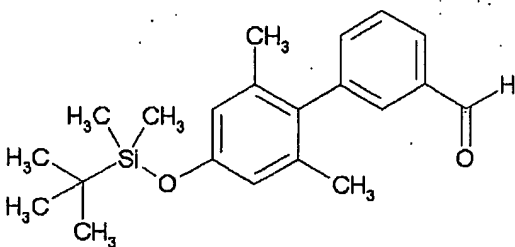
4'-[(6-メトキシピリジン-2-イル)オキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルバルデヒド



参考例 2 と同様にして、2-(4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノキシ)-6-メトキシ  
10 ピリジンおよび (3-ホルミルフェニル) ボロン酸から表題化合物を無色油状物として得た。収率 74%。

MS (ESI+): 334 (M+H)。

参考例 9 9 4'-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルバルデヒド



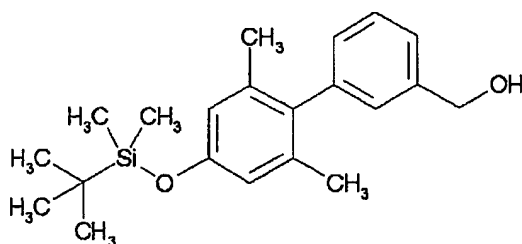
15

4'-ヒドロキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルバルデヒド (9.0 g、39.8 mmol) およびイミダゾール (2.98 g、43.8 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (100 mL) 溶液に、室温攪拌下、tert-ブチルジメチルクロロシラン (6.6 g、43.8 mmol) を加え室温にて 4 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、

水および飽和食塩水にて洗浄、乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=10/1～ヘキサン/酢酸エチル=4/1）にて精製し、黄色油状の表題化合物（10.5 g、収率 77%）を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.25 (6H, s), 1.02 (9H, s), 1.97 (6H, s), 6.62 (2H, s),  
5 7.44 (1H, dt,  $J=1.5, 7.5\text{Hz}$ ), 7.59 (1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.68 (1H, t,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 7.86 (1H, dt,  $J=1.5, 7.5\text{Hz}$ ), 10.06 (1H, s)。

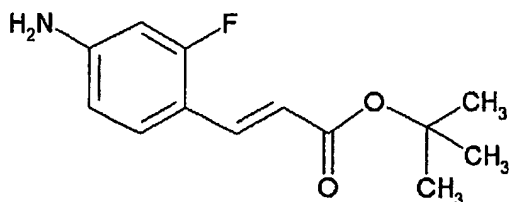
参考例 100 (4'-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メタノール



10 参考例 51と同様にして、4'-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルバルデヒドから表題化合物を無色結晶として得た。収率 89%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.23 (6H, s), 1.00 (9H, s), 1.96 (6H, s), 4.73 (2H, s),  
6.58 (2H, s), 7.07 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.13 (1H, s), 7.32 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ),  
15 7.40 (1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ )。

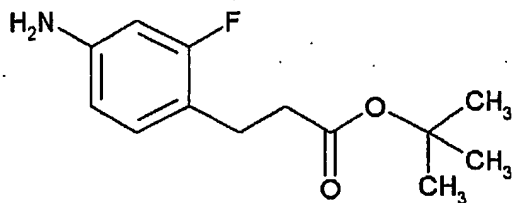
参考例 101 (2E)-3-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)アクリル酸 tert-ブチル



参考例 20と同様にして、4-ブロモ-3-フルオロアニリンおよびアクリル酸  
20 tert-ブチルから表題化合物を黄色結晶として得た。収率 80%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.52 (9H, s), 3.99 (2H, s), 6.26 (1H, d,  $J=16.2\text{Hz}$ ),  
6.31-6.45 (2H, m), 7.30 (1H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.62 (1H, d,  $J=16.2\text{Hz}$ )。

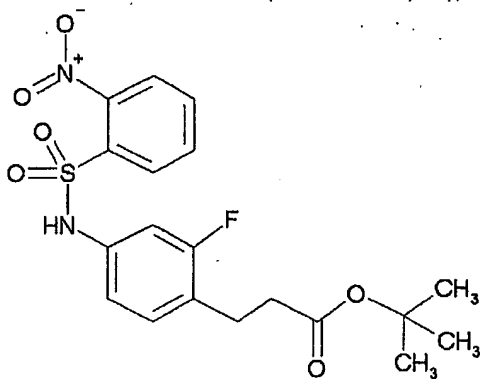
参考例 102 3-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)プロパン酸 tert-ブチル



参考例 21と同様にして、(2E)-3-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)アクリル酸 tert-ブチルから表題化合物を淡黄色結晶として得た。収率 98%。

5 MS (ESI+): 240 (M+H)。

参考例 103 3-(2-フルオロ-4-[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸 tert-ブチル

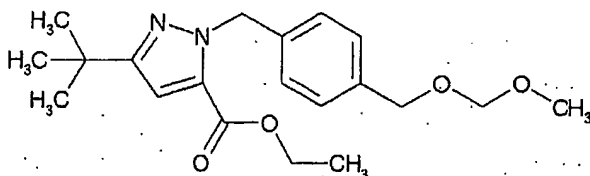


参考例 22と同様にして、3-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)プロパン酸

10 tert-ブチルから表題化合物をベージュ色結晶として得た。収率 77%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.38(9H, s), 2.48(2H, t, J=7.8Hz), 2.85(2H, t, J=7.8Hz), 6.86(1H, dd, J=2.1, 8.1Hz), 6.98(1H, dd, J=2.1, 10.8Hz), 7.10(1H, t, J=8.1Hz), 7.61(1H, m), 7.71(1H, m), 7.87(2H, dd, J=1.5, 7.8Hz)。

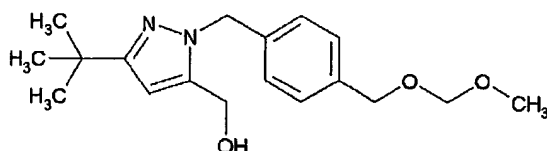
15 参考例 104 3-tert-ブチル-1-[4-[(メトキシメトキシ)メチル]ベンジル]-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル



- 3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル (3.00 g、15.3 mmol)、  
[4-(クロロメチル)フェニル]メタノール (2.50 g、16.0 mmol)、炭酸カリウム  
(2.11 g、15.3 mmol) および N,N-ジメチルホルムアミド (40 mL) の混合物を  
70 °C で 3 時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽  
5 出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、黄色  
油状物を得た。得られた油状物および N-エチルジイソプロピルアミン (8.0 mL、  
46 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液にクロロメチル メチル エーテ  
ル (4.40 mL、46.3 mmol) を 0 °C で加えた後、室温で 1 晩撹拌した。反応  
混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30% 酢酸エチ  
10 ル／ヘキサン) で精製して、表題化合物 (1.95 g、収率 35%) を無色油状物と  
して得た。

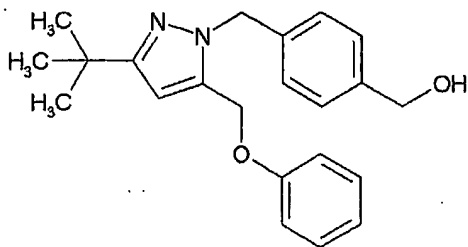
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.31 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.32 (9H, s), 3.39 (3H, s),  
4.26 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.54 (2H, s), 4.68 (2H, s), 5.70 (2H, s), 6.71 (1H,  
s), 7.15-7.33 (4H, m)。

- 15 参考例 105 (3-tert-ブチル-1-{4-[(メトキシメトキシ)メチル]ベンジル}-  
1H-ピラゾール-5-イル)メタノール



- 3-tert-ブチル-1-{4-[(メトキシメトキシ)メチル]ベンジル}-1H-ピラゾ  
ル-5-カルボン酸エチル (1.95 g、5.41 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL)  
20 溶液に 0 °C で水素化リチウムアルミニウム (0.26 g、5.5 mmol) を加えた後、  
室温で 30 分間撹拌した。反応混合物にエタノール (10 mL) と 飽和塩化アン  
モニウム水溶液 (1.0 mL) を加え、析出した固体を濾別した。濾液を濃縮した  
後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50% 酢酸エチル／ヘキサン)  
で精製して、表題化合物 (1.45 g、収率 84%) を無色油状物として得た。  
25  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.32 (9H, s), 1.57 (1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.39 (3H, s),  
4.49 (2H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 5.55 (2H, s), 4.68 (2H, s), 5.36 (2H, s), 6.10 (1H,  
s), 7.05-7.13 (2H, m), 7.24-7.33 (2H, m)。

参考例 106 (4-{[3-tert-ブチル-5-(フェノキシメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}フェニル)メタノール

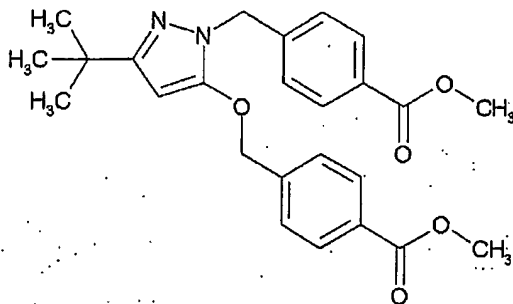


- (3-tert-ブチル-1-{4-[(メトキシメトキシ)メチル]ベンジル}-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール (1.45 g, 4.55 mmol)、フェノール (0.47 g, 5.0 mmol) およびトリブチルホスフィン (2.27 mL, 9.11 mmol) のテトラヒドロフラン (70 mL) 溶液に 1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (2.30 g, 9.12 mmol) を加え、室温下 2 時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、残留物にジイソプロピルエーテルを加え、生じた不溶物を濾別した。濾液を濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、無色油状物 (1.66 g) を得た。

- 得られた油状物 (1.66 g)、濃塩酸 (0.2 mL) およびメタノール (20 mL) の混合物を 1 晩加熱還流させた。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、表題化合物 (1.35 g、収率 85%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.34 (9H, s), 4.65 (2H, s), 4.83 (2H, s), 5.37 (2H, s), 6.21 (1H, s), 6.80-7.10 (5H, m), 7.20-7.34 (4H, m)。

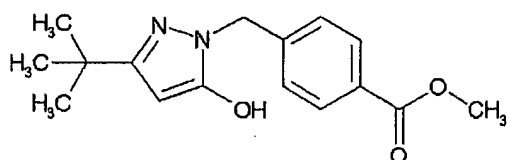
参考例 107 4-[(3-tert-ブチル-5-{[4-(メトキシカルボニル)ベンジル]オキシ}-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]安息香酸メチル



3-tert-ブチル-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール (5.00 g、35.7 mmol)、4-(ブ  
ロモメチル)安息香酸メチル (17.2 g、74.9 mmol)、炭酸カリウム (10.5 g、  
76.0 mmol) および N,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) の混合物を 60 °C で  
1 晩攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和  
5 食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲ  
ルカラムクロマトグラフィー (30% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化  
合物 (6.90 g、収率 44%) を無色結晶として得た。

mp 93-94 °C。

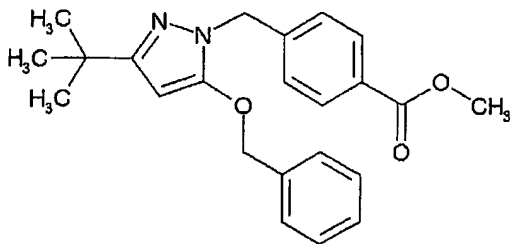
参考例 108 4-[(3-tert-ブチル-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)メチ  
10 ル]安息香酸メチル



4-[(3-tert-ブチル-5-{[4-(メトキシカルボニル)ベンジル]オキシ}-1H-ピラ  
ゾール-1-イル)メチル]安息香酸メチル (6.90 g、15.8 mmol)、10% パラジウ  
ム-炭素 (50% 含水晶、0.35 g) およびテトラヒドロフラン (50 mL) の混合  
15 物を水素雰囲気下 (風船圧)、室温で 1 晩攪拌した。触媒を濾別し、得られた  
濾液を減圧濃縮し、表題化合物 (3.70 g、収率 81%) を無色結晶として得た。

mp 161-162 °C。

参考例 109 4-{[5-(ベンジルオキシ)-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イ  
ル]メチル}安息香酸メチル



20

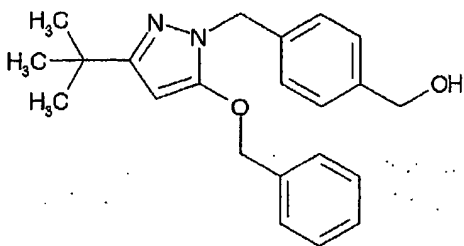
4-[(3-tert-ブチル-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]安息香酸  
メチル (2.00 g、6.94 mmol)、臭化ベンジル (0.91 mL、7.7 mmol)、炭酸カリ  
ウム (0.96 g、6.9 mmol) および N,N-ジメチルホルムアミド (25 mL) の混合  
物を室温で 1 晩攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液

を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（30% 酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、表題化合物（2.14 g、収率 81%）を黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.29(9H, s), 3.90(3H, s), 5.01(2H, s), 5.19(2H, s), 5.49(1H, s), 7.00–7.37(7H, m), 7.92–8.00(2H, m)。

5

参考例 1.10 (4-{[5-(ベンジルオキシ)-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}フェニル)メタノール

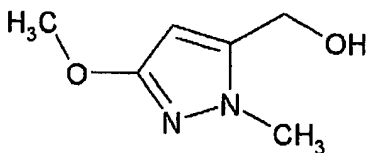


4-{[5-(ベンジルオキシ)-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}安息香酸メチル（2.14 g、5.65 mmol）のテトラヒドロフラン（20 mL）溶液に 0 °C で水素化リチウムアルミニウム（0.27 g、5.7 mmol）を加えた後、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物にエタノール（10 mL）と飽和塩化アンモニウム水溶液（1.0 mL）を加え、析出した固体を濾別した。濾液を濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（50% 酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、表題化合物（1.97 g、収率 99%）を無色油状物として得た。

15

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.28(9H, s), 1.77(1H, brt), 4.62–4.70(2H, m), 5.00(2H, s), 5.13(2H, s), 5.47(1H, s), 7.08–7.38(9H, m)。

参考例 1.11 (3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール



3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル（2.03 g、11.9 mmol）のテトラヒドロフラン（20 mL）溶液に 0 °C で水素化リチウムアルミニウム（0.57 g、12 mmol）を加えた後、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物にエタノール（10 mL）と飽和塩化アンモニウム水溶液（2.0 mL）を加え、析出し

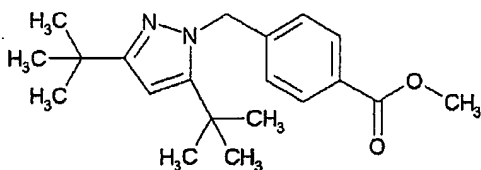
20



た固体を濾別した。濾液を濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製して、表題化合物（1.67 g、収率 98%）を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.94(1H, br t), 3.74(3H, s), 3.85(3H, s), 4.57(2H, d,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 5.60(1H, s)。

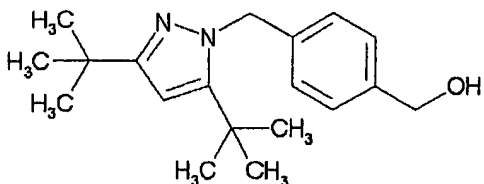
参考例 1 1 2 4-[(3,5-ジ-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]安息香酸メチル



3,5-ジ-tert-ブチル-1H-ピラゾール（1.00 g、5.55 mmol）の N,N-ジメチルホルムアミド（15 mL）溶液に氷冷下、水素化ナトリウム（60% 油性、0.27 g、6.8 mmol）を加えた。水素の発生が終了した後、4-(ブロモメチル)安息香酸メチル（1.40 g、6.11 mmol）を加え、室温で 1 晩攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した固体を濾取し、水洗の後、乾燥して、表題化合物（1.78 g、収率 98%）を無色結晶として得た。

mp 135-136 °C。

参考例 1 1 3 {4-[(3,5-ジ-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]フェニル}メタノール

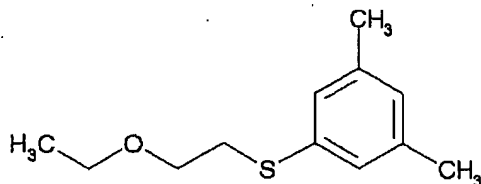


4-[(3,5-ジ-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]安息香酸メチル

（1.72 g、5.24 mmol）のテトラヒドロフラン（35 mL）溶液に 0 °C で水素化リチウムアルミニウム（0.25 g、5.3 mmol）を加えた後、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物にエタノール（10 mL）と 飽和塩化アンモニウム水溶液（1.0 mL）を加え、析出した固体を濾別した。濾液を濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（50% 酢酸エチル/ヘキサン）で精製して、表題化合物（1.28 g、収率 81%）を無色結晶として得た。

mp 121-122 °C。

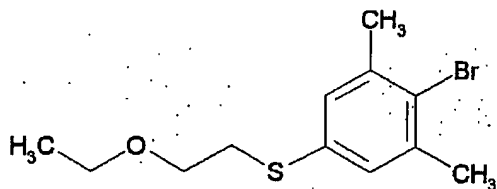
参考例 1 1 4 2-[(3,5-ジメチルフェニル)チオ]エチル エチル エーテル



- 1-クロロ-2-エトキシエタン (5.90 mL、54.3 mmol) および 3,5-ジメチルベンゼンチオール (5.00 g、36.2 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (140 mL) 溶液に、室温攪拌下、炭酸カリウム (5.50 g、39.8 mmol) とヨウ化カリウム (0.90 g、5.43 mmol) を加え、80 °C で 5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン~ヘキサン/酢酸エチル=10/1) で精製して、表題化合物 (5.80 g、収率 76%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.20 (3H, t, J=7.0Hz), 2.28 (6H, s), 3.09 (2H, t, J=7.0Hz), 3.51 (2H, q, J=7.0Hz), 3.61 (2H, t, J=7.0Hz), 6.81 (1H, s), 6.99 (2H, s)。

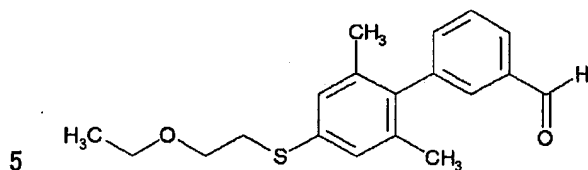
- 15 参考例 1 1 5 2-[(4-ブromo-3,5-ジメチルフェニル)チオ]エチル エチル エーテル



- 2-[(3,5-ジメチルフェニル)チオ]エチル エチル エーテル (2.69 g、12.8 mmol) の酢酸 (60 mL) 溶液に、室温攪拌下、臭素 (0.68 mL、13.2 mmol) の酢酸 (30 mL) 溶液をゆっくりと滴下した。反応液を同温にて 2 時間攪拌した後、冷水に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン~ヘキサン/酢酸エチル=20/1) で精製して、表題化合物 (2.41 g、収率 65%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.20 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.38 (6H, s), 3.08 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.51 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.60 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 7.08 (2H, s)。

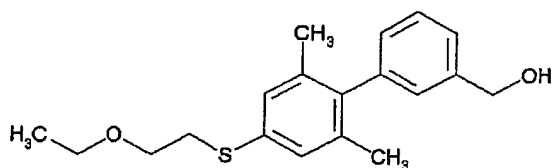
参考例 116 4'-[(2-エトキシエチル)チオ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルバルデヒド



2-[(4-ブromo-3,5-ジメチルフェニル)チオ]エチル エチル エーテル (2.41 g, 8.33 mmol) および (3-ホルミルフェニル)ボロン酸 (1.37 g, 9.16 mmol) を 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (24 mL)、エタノール (8 mL) およびトルエン (24 mL) の混液に溶解させ、アルゴン置換した後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.48 g, 0.42 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下、80 °C で 16 時間攪拌した。反応液を冷却後、反応液に飽和食塩水を加えジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10/1~ヘキサン/酢酸エチル=5/1) で精製して、表題化合物 (1.00 g、収率 38%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.23 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.99 (6H, s), 3.15 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.55 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.67 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ); 7.13 (2H, s), 7.38-7.46 (1H, m), 7.61 (1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.64-7.70 (1H, m), 7.84-7.92 (1H, m), 10.06 (1H, s)。

20 参考例 117 {4'-[(2-エトキシエチル)チオ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル}メタノール



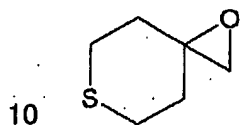
4'-[(2-エトキシエチル)チオ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルバルデヒド (0.97 g, 3.10 mmol) のテトラヒドロフラン (4 mL) とメタノール (2 mL) の混合溶液に、0 °C 攪拌下、水素化ホウ素ナトリウム (0.07 g, 1.59 mmol) を

加え、同温で 10 分間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮した後、残渣を塩化アンモニウム溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=4/1～ヘキサン/酢酸エチル=5/1）で精製して、表題化合物

5 (0.94 g、収率 96%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.22(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.72(1H, s), 1.99(6H, s), 3.13(2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.54(2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.66(2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.73(2H, s), 6.99-7.16(4H, m), 7.30-7.46(2H, m)。

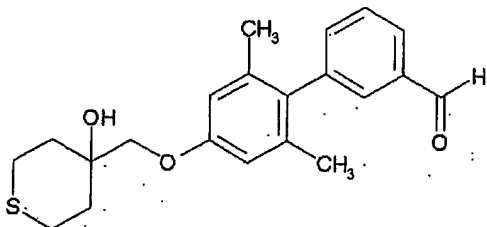
参考例 118 1-オキサ-6-チアスピロ[2.5]オクタン



窒素雰囲気下室温で、トリメチルスルホキシニウム ヨージド (37.1 g、165.1 mmol) のジメチルスルホキシド (120 mL) 懸濁液に水素化ナトリウム (60% 油性、6.10 g、152.4 mmol) をゆっくりと加え 1 時間攪拌した後、テトラヒドロ-4H-チオピラン-4-オン (14.8 g、127.0 mmol) のジメチルスルホキシド (60 mL) 溶液を 20 分かけて滴下した。反応溶液をさらに室温で 14 時間攪拌した後、水で希釈してジエチルエーテルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を室温で放置し得られた結晶を少量のヘキサンで洗浄、乾燥することで表題化合物 (8.22 g、収率 50%) を無色針状晶として得た。

20  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.69-1.82(2H, m), 1.93-2.09(2H, m), 2.56-2.73(4H, m), 2.85-3.01(2H, m)。

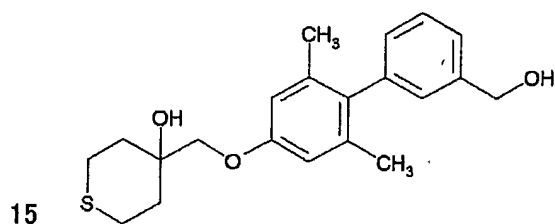
参考例 119 4'-[(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルバルデヒド



1-オキサ-6-チアスピロ[2.5]オクタン (6.33 g、48.6 mmol) および 4'-ヒドロキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルバルデヒド (10.0 g、44.2 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (150 mL) 溶液に、室温攪拌下、炭酸カリウム (6.11 g、44.2 mmol) を加え、100 °C で 12 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣に 1 M 塩酸を加え溶液を中和し、酢酸エチルにより抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた油状物にジイソプロピルエーテルを加え結晶化させた。結晶を濾取して、表題化合物 (12.3 g、収率 78%) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.77-1.91 (2H, m), 2.00 (6H, s), 2.06-2.16 (2H, m), 2.19 (1H, s), 2.42-2.53 (2H, m), 3.04-3.18 (2H, m), 3.81 (2H, s), 6.69 (2H, s), 7.41 (1H, dt, J=7.5, 1.5Hz), 7.59 (1H, t, J=7.5Hz), 7.66 (1H, t, J=1.5Hz), 7.87 (1H, dt, J=7.5, 1.5Hz), 10.05 (1H, s)。

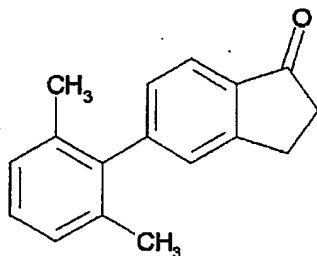
参考例 120 4-([3'-(ヒドロキシメチル)-2,6-ジメチルビフェニル-4-イル]オキシ)メチル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-オール



参考例 117 と同様にして、4'-[(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルバルデヒドから表題化合物を無色結晶として得た。収率 100%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.70 (1H, t, J=5.8Hz), 1.76-1.90 (2H, m), 2.01 (6H, s), 2.05-2.16 (2H, m), 2.20 (1H, s), 2.40-2.53 (2H, m), 3.03-3.18 (2H, m), 3.80 (2H, s), 4.73 (2H, d, J=5.8Hz), 6.67 (2H, s), 7.02-7.09 (1H, m), 7.12 (1H, s), 7.31-7.37 (1H, m), 7.41 (1H, t, J=7.4Hz)。

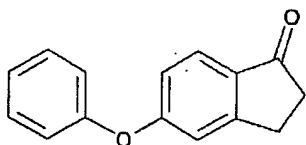
参考例 120A 5-(2,6-ジメチルフェニル)インダン-1-オン



5-ブロモインダン-1-オン (1.20 g、5.69 mmol)、2,6-ジメチルフェニルボ  
 ロン酸 (1.02 g、6.82 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウ  
 ム(0) (328 mg、0.285 mmol)、炭酸ナトリウム (1.81 g、17.1 mmol)、メタノ  
 ール (8 mL)、水 (8 mL) およびトルエン (25 mL) の混合物を、アルゴン雰囲気  
 下、1 晩加熱還流した。反応液を冷却後、酢酸エチルで希釈し、水にて洗浄、  
 乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5%~50%  
 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、表題化合物 (0.73 g、収率 54%) を無色油  
 状物として得た。

10  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.02(6H, s), 2.72-2.80(2H, m), 3.15-3.23(2H, m),  
 7.09-7.23(4H, m), 7.25-7.30(1H, m), 7.82(1H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ )。

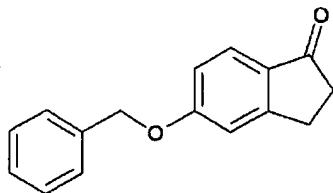
参考例 121 5-フェノキシインダン-1-オン



15 5-ヒドロキシインダン-1-オン (2.00 g、13.5 mmol) の  $N,N$ -ジメチルホル  
 ムアミド (25 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (60% 油性、0.596 mg、14.9  
 mmol) を加え、90  $^{\circ}\text{C}$  にて 1 時間攪拌した。本混合物にジフェニルヨードニウ  
 ムクロリド (4.72 g、14.9 mmol) を加え、同温で 16 時間攪拌した。反応液  
 を冷却後、酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄、乾燥後、減圧濃縮した。残渣を  
 シリカゲルカラムクロマトグラフィー (5%~40% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製  
 20 して、表題化合物 (1.63 g、収率 54%) を淡黄色油状物として得た。

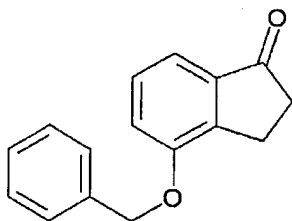
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.64-2.73(2H, m), 3.03-3.10(2H, m), 6.93(1H, br  
 s), 6.96-7.00(1H, m), 7.05-7.12(2H, m), 7.18-7.26(1H, m), 7.37-7.46  
 (2H, m), 7.72(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ )。

## 参考例 1 2 2 5-(ベンジルオキシ)インダン-1-オン



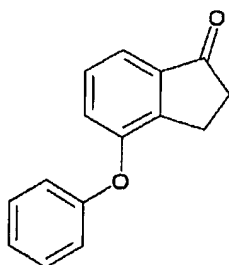
- 5-ヒドロキシインダン-1-オン (1.00 g、6.17 mmol)、ベンジルアルコール (800 mg、7.40 mmol) およびトリブチルホスフィン (1.70 g、8.40 mmol) の
- 5 テトラヒドロフラン (80 mL) 溶液を室温下攪拌し、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (2.12 g、8.40 mmol) を加え、24 時間攪拌した。反応液にヘキサンを加え、析出した不溶物を濾別して、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5%~40% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、表題化合物 (1.14 g、収率 78%) を淡黄色結晶として得た。
- 10  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.64-2.70 (2H, m), 3.05-3.11 (2H, m), 5.15 (2H, s), 6.95-7.01 (2H, m), 7.28-7.47 (5H, m), 7.70 (1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ )。

## 参考例 1 2 3 4-(ベンジルオキシ)インダン-1-オン



- 参考例 1 2 2 と同様にして、4-ヒドロキシインダン-1-オンおよびベンジルアルコールから表題化合物を無色結晶として得た。収率 94%。
- MS  $m/z$  239 ( $\text{MH}^+$ )。

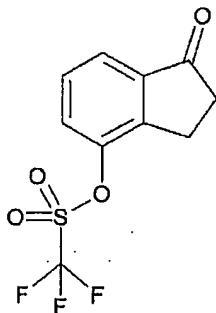
## 参考例 1 2 4 4-フェノキシインダン-1-オン



参考例 1 2 1 と同様にして、4-ヒドロキシインダン-1-オンから表題化合物を無色結晶として得た。収率 28%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.67-2.74(2H, m), 3.01-3.09(2H, m), 7.01(2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.08-7.17(2H, m), 7.29-7.42(3H, m), 7.54(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ )。

5 参考例 1 2 5 トリフルオロメタンスルホン酸 1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル

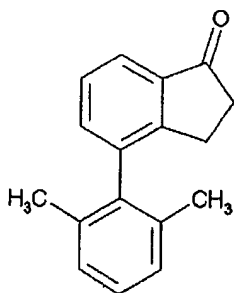


氷冷した 4-ヒドロキシインダン-1-オン (15.0 g、101 mmol) のピリジン (150 mL) 溶液にトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (34.3 g、121 mmol)

10 を滴下した。混合物を室温で 16 時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5%~45% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、表題化合物 (26.0 g、収率 92%) を無色油状物として得た。

15  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.74-2.82(2H, m), 3.24-3.28(2H, m), 7.45-7.56(2H, m), 7.75-7.86(1H, m)。

参考例 1 2 6 4-(2,6-ジメチルフェニル)インダン-1-オン



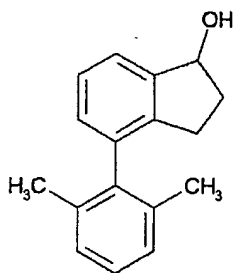
トリフルオロメタンスルホン酸 1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル (10.0 g、35.7 mmol)、2,6-ジメチルフェニルボロン酸 (6.96 g、46.4 mmol)、



- 2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル (750 mg、2.14 mmol)、トリス  
(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (1.31 mg、1.43 mmol)、リン酸三  
カリウム (15.2 g、71.4 mmol) およびトルエン (200 mL) の混合物を、アル  
ゴン雰囲気下、90 °C で 16 時間加熱還流した。反応液を冷却後、不溶物を濾  
5 別し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5%  
~45% 酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、表題化合物 (7.21 g、収率 85%) を  
淡黄色結晶として得た。

MS  $m/z$  237 ( $MH^+$ )。

参考例 1 2 7 4-(2,6-ジメチルフェニル)インダン-1-オール

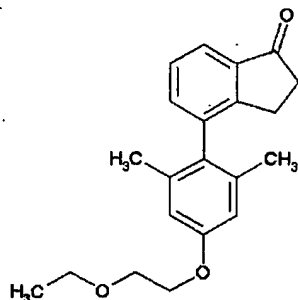


10

- 4-(2,6-ジメチルフェニル)インダン-1-オン (2.00 g、8.47 mmol) をテトラ  
ヒドロフラン (20 mL) およびメタノール (10 mL) の混液に溶解し、水素化ホ  
ウ素ナトリウム (449 mg、11.9 mmol) を加えた後、室温で 2 時間攪拌した。  
反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧濃縮した。残  
15 渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5%~60% 酢酸エチル/ヘキサン)  
にて精製し、表題化合物 (1.54 g、収率 76%) を無色油状物として得た。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.85-1.92 (1H, m), 1.94 (3H, s), 1.98 (3H, s), 2.34-  
2.52 (2H, m), 2.56-2.67 (1H, m), 5.33 (1H, q,  $J=6.5$ Hz), 7.00-7.04 (1H,  
m), 7.07-7.20 (3H, m), 7.32 (1H, t,  $J=7.4$ Hz), 7.42 (1H, d,  $J=7.5$ Hz)。

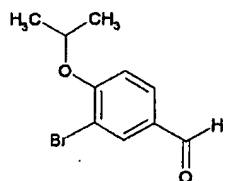
- 20 参考例 1 2 8 4-[4-(2-エトキシエトキシ)-2,6-ジメチルフェニル]インダン-  
1-オン



参考例 1 2 6 と同様にして、トリフルオロメタンスルホン酸 1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イルおよび [4-(2-エトキシエトキシ)-2,6-ジメチルフェニル] ボロン酸から表題化合物を淡黄色油状物として得た。収率 51%。

5 MS  $m/z$  325 ( $MH^+$ )。

参考例 1 2 9 3-ブロモ-4-イソプロポキシベンズアルデヒド

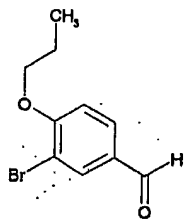


3-ブロモ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド (2.5 g、12.4 mmol)、炭酸カリウム (2.57 g、18.6 mmol)、ヨウ化カリウム (0.21 g、1.24 mmol) および

10 N,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) の混合物に、室温攪拌下、2-ブロモプロパン (1.46 mL、15.5 mmol) を加え、70 °C で 18 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10/1~3/1) で精製して、表題化合物 (1.77 g、収率 59%) を淡黄色油状物として得た。

MS(ESI<sup>+</sup>): 243 ( $M+H$ ), 245。

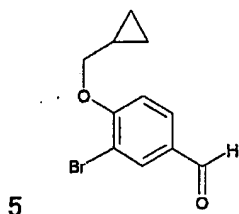
参考例 1 3 0 3-ブロモ-4-プロポキシベンズアルデヒド



参考例 1 2 9 と同様にして 3-ブロモ-4-ヒドロキシベンズアルデヒドおよび 1-ブロモプロパンから表題化合物を淡黄色結晶として得た。収率 92%。

MS (ESI+): 243 (M+H), 245。

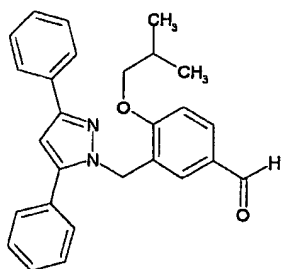
参考例 1 3 1 3-ブロモ-4-(シクロプロピルメトキシ)ベンズアルデヒド



参考例 1 2 9 と同様にして 3-ブロモ-4-ヒドロキシベンズアルデヒドおよびシクロプロピルメチルブロミドから表題化合物を淡黄色結晶として得た。収率 85%。

MS (ESI+): 255 (M+H), 257。

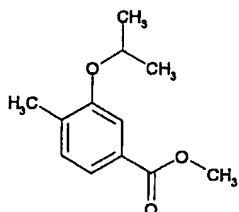
10 参考例 1 3 2 3-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-4-イソプロトキシベンズアルデヒド



参考例 5 0 と同様にして、3,5-ジフェニル-1H-ピラゾールおよび 3-(クロロメチル)-4-イソプロトキシベンズアルデヒドから表題化合物を無色結晶として得た。収率 99%。

MS (ESI+): 411 (M+H)。

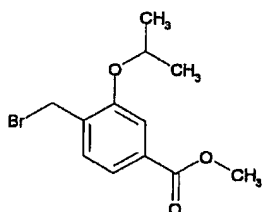
参考例 1 3 3 3-イソプロポキシ-4-メチル安息香酸メチル



- 3-ヒドロキシ-4-メチル安息香酸メチル (5.28 g、31.8 mmol)、炭酸カリウム (6.59 g、47.7 mmol) および N,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) の混合物に、室温攪拌下、2-ブロモプロパン (3.58 mL、38.2 mmol) およびヨウ化カリウム (0.53 g、3.18 mmol) を加え、80 °C で 7 時間攪拌した。反応液に
- 5 2-ブロモプロパン (1.79 mL、19.1 mmol) およびヨウ化カリウム (0.27 g、1.59 mmol) を加え、80 °C でさらに 15 時間攪拌した。反応液を冷却した後、酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=19/1~ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製して、表題化合物 (6.3 g、
- 10 収率 96%) を無色油状物として得た。

MS (ESI+): 209 (M+H)。

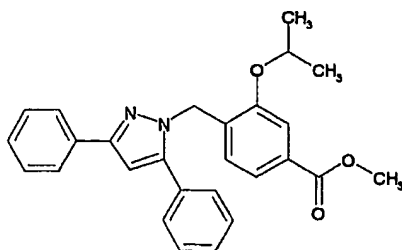
参考例 1 3 4 4-(プロモメチル)-3-イソプロポキシ安息香酸メチル



- 3-イソプロポキシ-4-メチル安息香酸メチル (1.0 g、4.8 mmol) の酢酸エチル (20 mL) 溶液に、N-ブロモスクシンイミド (0.92 g、5.19 mmol) および
- 15 2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル) (3 mg) を加え、6 時間加熱還流した。反応液を冷却した後、水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10/1~ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製して、表題化合物 (0.89
- 20 g、収率 64%) を無色油状物として得た。

MS (ESI+): 287 (M+H), 289。

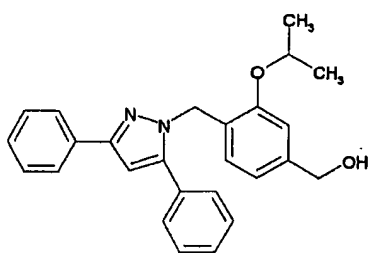
参考例 1 3 5 4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-3-イソプロポキシ安息香酸メチル



- 3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール (0.36 g、1.65 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (8.6 mL) 溶液に、室温攪拌下、水素化ナトリウム (60% 油性、66 mg、1.65 mmol) を加え、同温で 30 分攪拌した。反応液に 4-(プロモメチル)-3-イソプロポキシ安息香酸メチル (0.43 g、1.50 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (4.3 mL) 溶液およびヨウ化ナトリウム (22 mg、0.15 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10/1~ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製して、表題化合物 (0.59 g、収率 92%) を無色油状物として得た。

MS (ESI+): 427 (M+H)。

参考例 136 {4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-3-イソプロポキシフェニル}メタノール



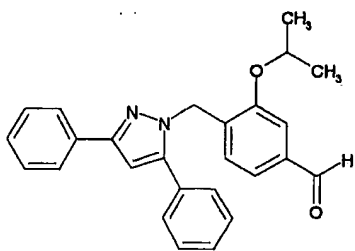
- 4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-3-イソプロポキシ安息香酸メチル (0.59 g、1.38 mmol) のテトラヒドロフラン (12 mL) 溶液に、0 °C 攪拌下、水素化リチウムアルミニウム (52 mg、1.38 mmol) を加え、同温で 2.5 時間攪拌した。反応終了後、反応液に硫酸ナトリウム十水和物 (0.89 g、2.76 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した後、不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル

=5/1～ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製して、表題化合物 (0.50 g、収率 92%) を無色油状物として得た。

MS (ESI+): 399 (M+H)。

参考例 137 4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-3-イソプ

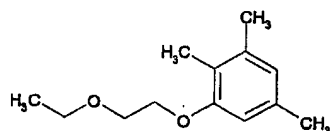
## 5 ロボキシベンズアルデヒド



参考例 77 と同様にして、{4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-3-イソプロボキシフェニル}メタノールから表題化合物を無色油状物として得た。収率 75%。

10 MS (ESI+): 397 (M+H)。

参考例 138 1-(2-エトキシエトキシ)-2,3,5-トリメチルベンゼン

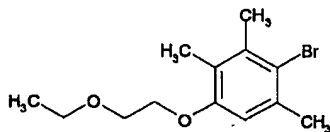


2,3,5-トリメチルフェノール (3.0 g、22.0 mmol)、炭酸カリウム (3.65 g、26.4 mmol) およびヨウ化カリウム (0.55 g、3.3 mmol) の N,N-ジメチルホル

15 ムアミド (50 mL) 溶液に、室温攪拌下、2-クロロエチル エチル エーテル (3.59 g、33.3 mmol) を加え、70 °C で 24 時間攪拌した。反応液に上述と同量の試薬 (炭酸カリウム、ヨウ化カリウムおよび 2-クロロエチル エチル エーテル) を加え、さらに 70 °C で 24 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮  
20 した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル =49/1～ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製して、表題化合物 (4.1 g、収率 90%) を無色油状物として得た。

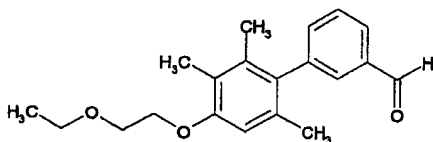
MS (ESI+): 209 (M+H)。

## 参考例 139 2-ブロモ-5-(2-エトキシエトキシ)-1,3,4-トリメチルベンゼン



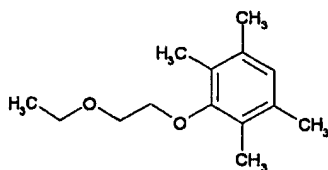
- 1- (2-エトキシエトキシ)-2,3,5-トリメチルベンゼン (1.0 g、4.08 mmol)、  
 ピリジン (0.097 mL、1.20 mmol) およびジクロロメタン (10 mL) の混合物に、  
 5 0 °C 攪拌下、臭素 (0.66 g、4.12 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 溶液を加  
 え、同温で 1 時間攪拌した。反応液を飽和重層水および飽和食塩水で順次洗浄  
 し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラ  
 ムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=49/1~ヘキサン/酢酸エチル  
 =4/1) で精製して、表題化合物 (1.2 g、収率 99%) を無色油状物として得た。  
 10 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.24(3H, t, J=6.9 Hz), 2.20(3H, s), 2.37(3H, s),  
 2.38(3H, s), 3.60(2H, q, J=6.9 Hz), 3.76-3.81(2H, m), 4.04-4.09(2H,  
 m), 6.63(1H, s)。

## 参考例 140 4'-(2-エトキシエトキシ)-2',3',6'-トリメチルビフェニル-3-カルバルデヒド



- 2-ブロモ-5-(2-エトキシエトキシ)-1,3,4-トリメチルベンゼン (1.16 g、  
 4.04 mmol)、3-ホルミルフェニルボロン酸 (0.67 g、4.44 mmol)、テトラキス  
 (トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.23 g、0.20 mmol)、炭酸セシウ  
 ム (3.2 g、9.7 mmol)、水 (4.8 mL) および 1,2-ジメトキシエタン (15 mL)  
 20 の混合物を窒素雰囲気下 90 °C で 64 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希  
 釈し、水および飽和食塩水で順次洗浄、乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲ  
 ルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10/1~ヘキサン/酢酸エチ  
 ル=2/1) で精製して、表題化合物 (0.35 g、収率 28%) を無色油状物として得  
 た。  
 25 MS (ESI<sup>+</sup>): 313 (M+H)。

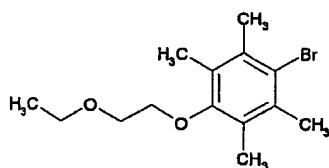
参考例 1 4 1 3-(2-エトキシエトキシ)-1,2,4,5-テトラメチルベンゼン



テトラヘドロシステレン (Tetrahedron Lett.), 1989 年、30 巻、5215 頁記載の方法に従って合成した 2,3,5,6-テトラメチルフェノールおよび 2-クロロ

- 5 エチル エチル エーテルから表題化合物を淡黄色油状物として得た。収率 73%。  
MS (ESI+): 223 (M+H)。

参考例 1 4 2 1-ブromo-4-(2-エトキシエトキシ)-2,3,5,6-テトラメチルベンゼン

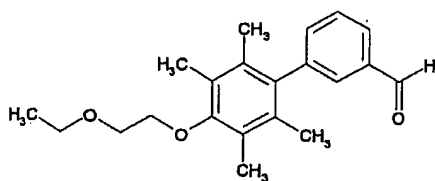


- 10 参考例 1 3 9 と同様にして、3-(2-エトキシエトキシ)-1,2,4,5-テトラメチルベンゼンから表題化合物を淡黄色油状物として得た。収率 86%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.27 (3H, t,  $J=6.9$  Hz), 2.27 (6H, s), 2.38 (6H, s), 3.62 (2H, q,  $J=6.9$  Hz), 3.73-3.78 (2H, m), 3.80-3.86 (2H, m)。

参考例 1 4 3 4'-(2-エトキシエトキシ)-2',3',5',6'-テトラメチルビフェニ

- 15 ル-3-カルバルデヒド

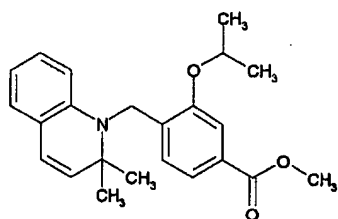


参考例 1 4 0 と同様にして、1-ブromo-4-(2-エトキシエトキシ)-2,3,5,6-テトラメチルベンゼンおよび 3-ホルミルフェニルボロン酸から表題化合物を黄色油状物として得た。収率 18%。

- 20 MS (ESI+): 327 (M+H)。

参考例 1 4 4 4-[(2,2-ジメチルキノリン-1(2H)-イル)メチル]-3-イソプロポキシ安息香酸メチル

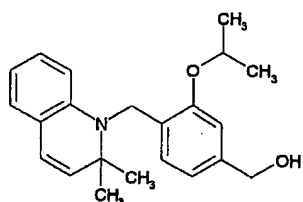




- 参考例 1 3 5 と同様にして、4-(プロモメチル)-3-イソプロポキシ安息香酸メチルおよびジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.)、1998 年、41 巻、623 頁に記載の方法に従って合成した 2,2-ジメチル-1,2-ジヒドロキノリンから表題化合物を緑色油状物として得た。収率 38%。

MS (ESI+): 366 (M+H)。

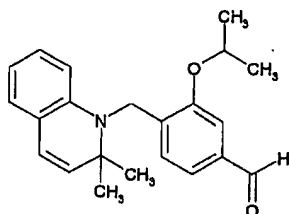
参考例 1 4 5 {4-[(2,2-ジメチルキノリン-1(2H)-イル)メチル]-3-イソプロポキシフェニル}メタノール



- 10 参考例 1 3 6 と同様にして、4-[(2,2-ジメチルキノリン-1(2H)-イル)メチル]-3-イソプロポキシ安息香酸メチルから表題化合物を黄色油状物として得た。収率 86%。

MS (ESI+): 338 (M+H)。

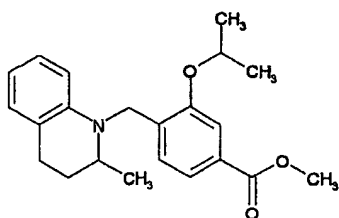
- 参考例 1 4 6 4-[(2,2-ジメチルキノリン-1(2H)-イル)メチル]-3-イソプロポキシベンズアルデヒド



参考例 7 7 と同様にして、{4-[(2,2-ジメチルキノリン-1(2H)-イル)メチル]-3-イソプロポキシフェニル}メタノールから表題化合物を黄色油状物として得た。収率 78%。

- 20 MS (ESI+): 336 (M+H)。

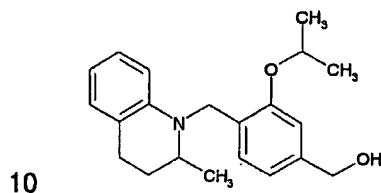
参考例 1 4 7 3-イソプロポキシ-4-[(2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)メチル]安息香酸メチル



参考例 1 3 5 と同様にして、4-(プロモメチル)-3-イソプロポキシ安息香酸メチルおよび 2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンから表題化合物を無色油状物として得た。収率 42%。

MS (ESI+): 354 (M+H)。

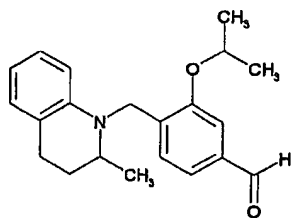
参考例 1 4 8 {3-イソプロポキシ-4-[(2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)メチル]フェニル}メタノール



参考例 1 3 6 と同様にして、3-イソプロポキシ-4-[(2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)メチル]安息香酸メチルから表題化合物を黄色油状物として得た。収率 100%。

MS (ESI+): 326 (M+H)。

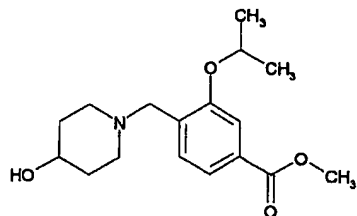
参考例 1 4 9 3-イソプロポキシ-4-[(2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)メチル]ベンズアルデヒド



参考例 7 7 と同様にして、{3-イソプロポキシ-4-[(2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)メチル]フェニル}メタノールから表題化合物を無色油状物として得た。収率 76%。

MS (ESI+): 324 (M+H)。

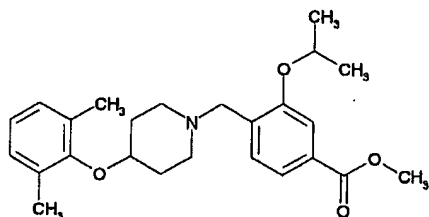
参考例 150 4-[(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メチル]-3-イソプロポキシ安息香酸メチル



- 5 4-(プロモメチル)-3-イソプロポキシ安息香酸メチル (2.0 g、6.96 mmol)、4-ヒドロキシピペリジン (1.06 g、10.4 mmol)、炭酸カリウム (1.44 g、10.4 mmol) および N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) の混合物を 70 °C で 20 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=10/1~ヘキサン/酢酸エチル=1/2) で精製して、表題化合物 (1.77 g、収率 83%) を淡黄色油状物として得た。

MS (ESI+): 308 (M+H)。

- 参考例 151 4-{[4-(2,6-ジメチルフェノキシ)ピペリジン-1-イル]メチル}-3-イソプロポキシ安息香酸メチル

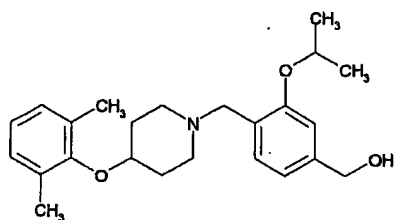


- 4-[(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メチル]-3-イソプロポキシ安息香酸メチル (0.72 g、2.34 mmol)、2,6-ジメチルフェノール (0.43 g、3.51 mmol) およびトリブチルホスフィン (0.88 mL、3.51 mmol) の無水テトラヒドロフラン (14 mL) 溶液に、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (0.89 g、3.51 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応液に上述と同量の試薬 (2,6-ジメチルフェノール、トリブチルホスフィンおよび 1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン) を加え、さらに 12 時間攪拌した。反応溶液にジエチルエーテル

(40 mL) を加え、析出物を濾別した後、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=10/1～ヘキサン/酢酸エチル=2/1）で精製して、表題化合物（0.35 g、収率 36%）を無色油状物として得た。

5 MS (ESI+): 412 (M+H)。

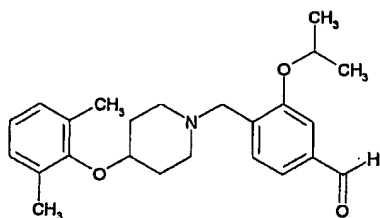
参考例 1 5 2 (4-{[4-(2,6-ジメチルフェノキシ)ピペリジン-1-イル]メチル}-3-イソプロポキシフェニル)メタノール



参考例 1 3 6 と同様にして、4-{[4-(2,6-ジメチルフェノキシ)ピペリジン-1-イル]メチル}-3-イソプロポキシ安息香酸メチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 100%。

MS (ESI+): 384 (M+H)。

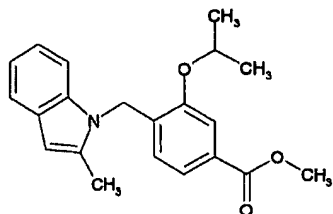
参考例 1 5 3 4-{[4-(2,6-ジメチルフェノキシ)ピペリジン-1-イル]メチル}-3-イソプロポキシベンズアルデヒド



15 参考例 7 7 と同様にして、(4-{[4-(2,6-ジメチルフェノキシ)ピペリジン-1-イル]メチル}-3-イソプロポキシフェニル)メタノールから表題化合物を黄色油状物として得た。収率 100%。

MS (ESI+): 382 (M+H)。

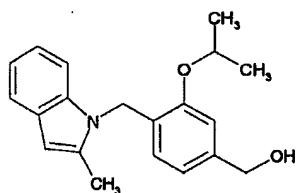
20 参考例 1 5 4 3-イソプロポキシ-4-[(2-メチル-1H-インドール-1-イル)メチル]安息香酸メチル



参考例 1 3 5 と同様にして、4-(プロモメチル)-3-イソプロポキシ安息香酸メチルおよび 2-メチルインドールから表題化合物を淡黄色結晶として得た。収率 29%。

5 MS (ESI+): 338 (M+H)。

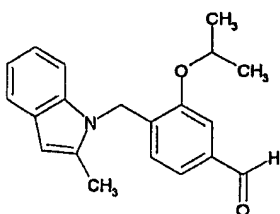
参考例 1 5 5 {3-イソプロポキシ-4-[(2-メチル-1H-インドール-1-イル)メチル]フェニル}メタノール



参考例 1 3 6 と同様にして、3-イソプロポキシ-4-[(2-メチル-1H-インドール-1-イル)メチル]安息香酸メチルから表題化合物を淡黄色油状物として得た。収率 88%。

MS (ESI+): 310 (M+H)。

参考例 1 5 6 3-イソプロポキシ-4-[(2-メチル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンズアルデヒド

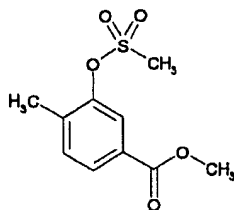


15

参考例 7 7 と同様にして、{3-イソプロポキシ-4-[(2-メチル-1H-インドール-1-イル)メチル]フェニル}メタノールから表題化合物を黄色油状物として得た。収率 72%。

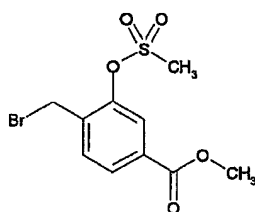
MS (ESI+): 308 (M+H)。

20 参考例 1 5 7 4-メチル-3-[(メチルスルホニル)オキシ]安息香酸メチル



- 3-ヒドロキシ-4-メチル安息香酸メチル (3.0 g、18.1 mmol) のピリジン (20 mL) 溶液に、0 °C 攪拌下、メタンスルホニルクロリド (2.80 mL、36.1 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残留物を酢酸エチルおよび 1 規定塩酸で分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=9/1~ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製して、表題化合物 (4.11 g、収率 93%) を黄色油状物として得た。
- MS (ESI+): 245 (M+H)。

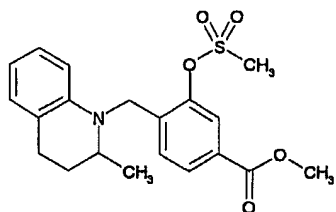
- 10 参考例 158 4-(プロモメチル)-3-[(メチルスルホニル)オキシ]安息香酸メチル



参考例 134 と同様にして、4-メチル-3-[(メチルスルホニル)オキシ]安息香酸メチルから表題化合物を淡黄色油状物として得た。収率 69%。

- 15 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.35(3H, s), 3.94(3H, s), 4.58(2H, s), 7.58(1H, d, J=7.8Hz), 7.98(1H, dd, J=1.8, 7.8Hz), 8.02(1H, d, J=1.8Hz)。

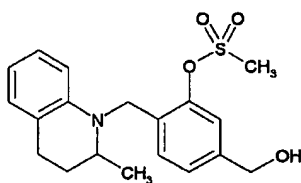
参考例 159 4-[(2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)メチル]-3-[(メチルスルホニル)オキシ]安息香酸メチル



4-(ブロモメチル)-3-[(メチルスルホニル)オキシ]安息香酸メチル (0.70 g、2.2 mmol)、2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン (0.39 g、2.6 mmol)、炭酸カリウム (0.60 g、4.3 mmol) および N,N-ジメチルホルムアミド (14 mL) の混合物を 70 °C で 23 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10/1~2/1) で精製して、表題化合物 (0.63 g、収率 75%) を淡黄色油状物として得た。

MS (ESI+): 389 (M+H)。

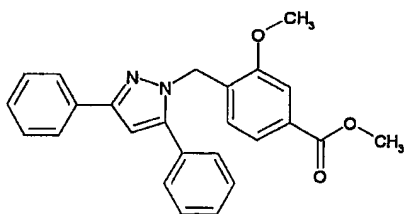
参考例 160 2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1(2H)-イルメチル]フェニル  
5 ヒドロキシノリン-1(2H)-イルメチル]フェニル



参考例 136 と同様にして、4-[(2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)メチル]-3-[(メチルスルホニル)オキシ]安息香酸メチルから表題化合物を黄色油状物として得た。収率 80%。

15 MS (ESI+): 362 (M+H)。

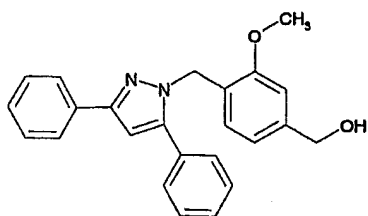
参考例 161 4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-3-メトキシ安息香酸メチル



参考例 159 と同様にして、4-(ブロモメチル)-3-メトキシ安息香酸メチルおよび 3,5-ジフェニル-1H-ピラゾールから表題化合物を無色粉末として得た。収率 71%。

MS (ESI+): 399 (M+H)。

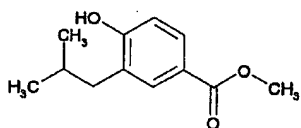
参考例 1 6 2 {4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-3-メトキシフェニル}メタノール



参考例 1 3 6 と同様にして、4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-3-メトキシ安息香酸メチルから表題化合物を淡黄色粉末として得た。収率 90%。

MS (ESI+): 371 (M+H)。

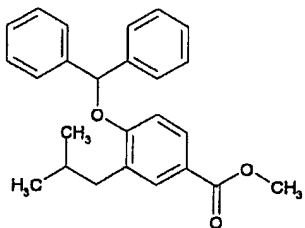
参考例 1 6 3 4-ヒドロキシ-3-イソブチル安息香酸メチル



10 3-ブromo-4-ヒドロキシ-5-(2-メチルプロパ-2-エン-1-イル)安息香酸メチル (5.0 g、24.2 mmol) および 10% パラジウム-炭素 (50% 含水晶、1.5 g) をテトラヒドロフラン (70 mL) とメタノール (70 mL) の混合溶媒に加え、水素雰囲気下、室温で 5 時間攪拌した。触媒を濾去し、濾液を濃縮して、表題化合物 (4.8 g、収率 95%) を無色針状晶として得た。

15  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.93(6H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.82-2.04(1H, m), 2.51(2H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 3.88(3H, s), 5.00-5.30(1H, m), 6.78(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.75-7.84(2H, m)。

参考例 1 6 4 4-(ジフェニルメトキシ)-3-イソブチル安息香酸メチル



20 4-ヒドロキシ-3-イソブチル安息香酸メチル (0.80 g、3.84 mmol)、ジフェニルメチルプロマイド (1.05 g、4.25 mmol) および炭酸カリウム (0.69 g、

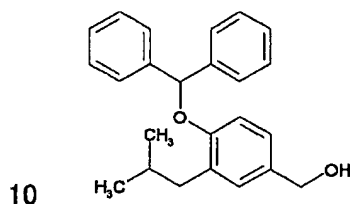


4.99 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液を室温で 3 日間攪拌した。反応溶液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出、クエン酸水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=3/97~15/85) に付し、表題化合物 (450 mg、

5 収率 31%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.94(6H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.95-2.18(1H, m), 2.64(2H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.83(3H, s), 6.26(1H, s), 6.78(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.20-7.84(11H, m)。

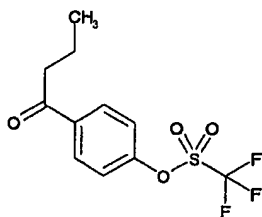
参考例 165 [4-(ジフェニルメトキシ)-3-イソブチルフェニル]メタノール



4-(ジフェニルメトキシ)-3-イソブチル安息香酸メチル (0.45 g、1.20 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に氷冷下、水素化リチウムアルミニウム (60 mg、1.58 mmol) を少しずつ加えた。氷冷下で 2 時間攪拌後、反応溶液に硫酸ナトリウム十水和物 (1.2 g、2.30 mmol) を少量ずつ加え、室温で 15 時間攪拌した。不溶物を濾去後、濾液を濃縮し、表題化合物 (420 mg、収率 100%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.93(6H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.47(1H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 1.96-2.12(1H, m), 2.60(2H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 4.54(2H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 6.17(1H, s), 6.72(1H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 6.99(1H, dd,  $J=2.4, 8.4\text{Hz}$ ), 7.10(1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.15-7.25(10H, m)。

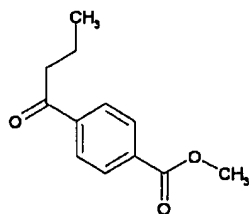
参考例 166 トリフルオロメタンスルホン酸 4-ブチリルフェニル



氷冷した 1-(4-ヒドロキシフェニル)ブタン-1-オン (15.0 g、91.4 mmol) のピリジン (100 mL) 溶液にトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (30.9 g、110 mmol) を滴下した。混合物を室温で 3 時間攪拌した後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥  
 5 後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=5/95~40/60) で精製して、表題化合物 (27.1 g、収率 100%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.01 (3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.71-1.85 (2H, m), 2.95 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.34-7.41 (2H, m), 8.02-8.09 (2H, m)。

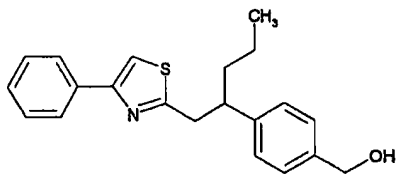
#### 10 参考例 167 4-ブチリル安息香酸メチル



トリフルオロメタンスルホン酸 4-ブチリルフェニル (27.14 g、91.7 mmol)、酢酸パラジウム (1.24 g、5.50 mmol)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン (2.45 g、6.05 mmol)、トリエチルアミン (23.2 g、229 mmol)、メタノール (200 mL) およびジメチルスルホキシド (100 mL) の混合物を、一酸化炭素雰囲気下、80 °C で 8 時間加熱還流した。反応液を冷却後、0.5 規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=3/97~30/70) で精製したのち、酢酸エチル-ヘキサン  
 15 から再結晶して、表題化合物 (9.24 g、収率 49%) を無色結晶として得た。

MS:  $m/z$  207 ( $\text{MH}^+$ )。

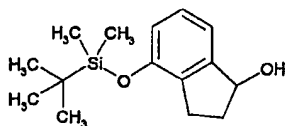
参考例 168 (4-{1-[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)メチル]ブチル}フェニル)メタノール



- リービヒズ アナーレン デア ケミー (Liebig's Annalen der Chemie)、  
1981 年、4 巻、623-632 頁に記載の方法に従って合成したトリフェニル[(4-フ  
エニル-1,3-チアゾール-2-イル)メチル]ホスホニウムブロミド (1.00 g、1.94  
5 mmol) のベンゼン (20 mL) 懸濁液にカリウム tert-ブトキシド (239 mg、  
2.13 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で 3 時間攪拌した。反応溶液に  
4-ブチリル安息香酸メチル (319 mg、1.55 mmol) のベンゼン (20 mL) 溶液を  
滴下し、室温で 3 時間攪拌したのち、更に 16 時間加熱還流した。反応液を室  
温まで冷却したのち水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗  
10 浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム  
クロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=5:95~20:80) で精製して、黄色油  
状物を得た。得られた油状物、テトラヒドロフラン (20 mL)、メタノール (10  
mL) および 10% パラジウム-炭素 (50% 含水晶、200 mg) を加え、水素雰  
気下、室温で 2 日間攪拌した。触媒を濾別し、得られた濾液を濃縮して、無色  
15 油状物を得た。得られた油状物のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、1.0 M  
水素化ジイソブチルアルミニウムトルエン溶液 (10 mL、10 mmol) を氷冷下で  
滴下した。反応液を室温で 2 時間攪拌したのち、硫酸ナトリウム十水和物を加  
えて更に室温で 1 時間攪拌した。不溶物を濾別し、濾液を濃縮した後、残渣を  
シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=10/90~60/40)  
20 で精製して、表題化合物 (250 mg、収率 48%) を無色油状物として得た。

MS: m/z 338 (MH<sup>+</sup>)。

参考例 169 4-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]インダン-1-オール

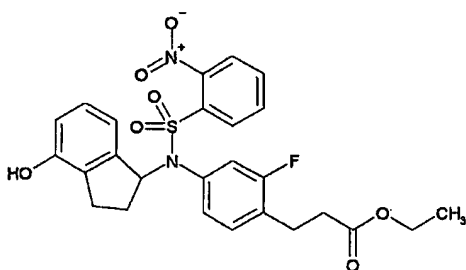


参考例 1 2 7 と同様にして、4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}イン  
 ダン-1-オンから表題化合物を無色油状物として得た。収率 93%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.20(6H, d,  $J=1.1\text{Hz}$ ), 1.00(9H, s), 1.72(1H, d,  
 $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.85-1.99(1H, m), 2.40-2.53(1H, m), 2.67-2.79(1H, m),

5 2.94-3.06(1H, m), 5.20-5.27 (1H, m), 6.71(1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.03(1H,  
 d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.13(1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ )。

参考例 1 7 0 3-(2-フルオロ-4-{(4-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-  
 1-イル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸エチル

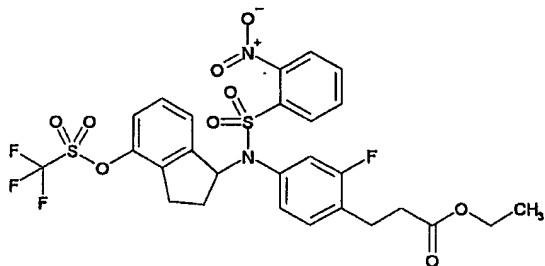


- 10 3-(2-フルオロ-4-{(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパ  
 ン酸エチル (20.0 g、50.5 mmol)、4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキ  
 シ}インダン-1-オール (14.7 g、55.6 mmol) およびトリフェニルホスフィン  
 (14.6 g、55.6 mmol) のテトラヒドロフラン (300 mL) 溶液を氷冷下攪拌し、  
 アゾジカルボン酸ジエチル (40% トルエン溶液、25.3 mL、55.6 mmol) を加え、  
 15 室温まで昇温して 16 時間攪拌した。反応液に上述の半量の試薬 (4-{[tert-ブ  
 チル(ジメチル)シリル]オキシ}インダン-1-オール、トリフェニルホスフィンお  
 よびアゾジカルボン酸ジエチル) を加え、さらに 4 時間攪拌した。反応液を濃  
 縮し、残留物にジエチルエーテルおよびヘキサンを加え、生じた不溶物を濾別し  
 た。濾液を減圧濃縮したのち、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
 20 (ヘキサン/酢酸エチル=95/5~ヘキサン/酢酸エチル=30/70) で精製して、黄色  
 油状物を得た。得られた油状物のテトラヒドロフラン (250 mL) 溶液に、氷冷  
 攪拌下、テトラブチルアンモニウムフルオリド (1 M THF 溶液、61.1 mL、61.1  
 mmol) を加え同温で 3 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え飽和食塩水で  
 洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラ  
 25 ムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=70/30~ヘキサン/酢酸エチル

=30/70) で精製して、表題化合物 (21.5 g、収率 81%、2 工程) を黄色油状物として得た。

MS  $m/z$  551 ( $(M+Na)^+$ )。

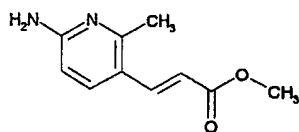
- 参考例 1 7 1 3-{2-フルオロ-4-[[ (2-ニトロフェニル) スルホニル] (4-{[(トリ  
5 フルオロメチル) スルホニル] オキシ}-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) アミ  
ノ]フェニル}プロパン酸エチル



- 参考例 1 2 5 と同様にして、3-(2-フルオロ-4-{(4-ヒドロキシ-2, 3-ジヒド  
ロ-1H-インデン-1-イル) [(2-ニトロフェニル) スルホニル] アミノ}フェニル) プ  
10 ロパン酸エチルから表題化合物を黄色油状物として得た。収率 96%。

MS  $m/z$  661 ( $(M+Na)^+$ )。

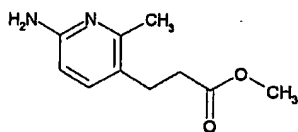
- 参考例 1 7 2 (2E)-3-(6-アミノ-2-メチルピリジン-3-イル) アクリル酸メチル



- 参考例 2 0 と同様にして、5-ブロモ-6-メチルピリジン-2-アミンから表題化  
15 合物を黄色結晶として得た。収率 11%。

MS  $m/z$  193 ( $MH^+$ )。

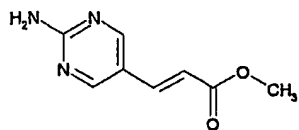
- 参考例 1 7 3 3-(6-アミノ-2-メチルピリジン-3-イル) プロパン酸メチル



- 参考例 2 1 と同様にして、(2E)-3-(6-アミノ-2-メチルピリジン-3-イル) アク  
20 リル酸メチルから表題化合物を黄色結晶として得た。収率 73%。

MS  $m/z$  195 ( $MH^+$ )。

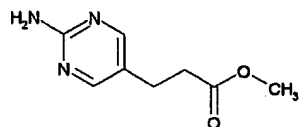
## 参考例 174 (2E)-3-(2-アミノピリミジン-5-イル)アクリル酸メチル



参考例 20 と同様にして、2-アミノ-5-ブロモピリミジンから表題化合物を黄色結晶として得た。収率 28%。

- 5  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 3.69(3H, s), 6.52(1H, d,  $J=16.2\text{Hz}$ ), 7.49(1H, d,  $J=16.2\text{Hz}$ ), 8.61(2H, s)。

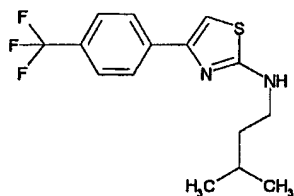
## 参考例 175 3-(2-アミノピリミジン-5-イル)プロパン酸メチル



- 参考例 21 と同様にして、(2E)-3-(2-アミノピリミジン-5-イル)アクリル酸  
10 メチルから表題化合物を無色結晶として得た。収率 17%。

MS  $m/z$  182 ( $\text{MH}^+$ )。

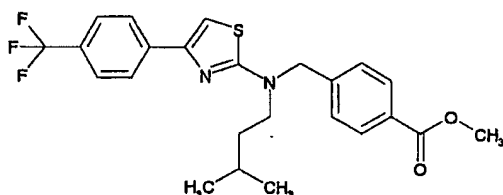
## 参考例 176 N-(3-メチルブチル)-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール-2-アミン



- 15 N-(3-メチルブチル)チオウレア (3.00 g、20.5 mmol)、2-ブロモ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エタノン (5.45 g、20.5 mmol)、酢酸ナトリウム (2.19 g、26.7 mmol) のエタノール (50 mL) 溶液を 90 °C で 4 時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた固体をジクロロメタン-ヘキサンから再結  
20 晶して、表題化合物 (1.76 g、収率 27%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.95 (6H, d,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 1.55 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.63–1.79 (1H, m), 3.24–3.36 (2H, m), 5.29 (1H, br s), 6.80 (1H, s), 7.61 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.90 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

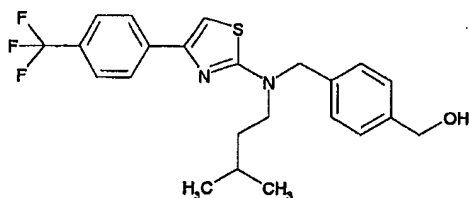
参考例 177 4-[(3-メチルブチル){4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール-2-イル}アミノ)メチル]安息香酸メチル



N-(3-メチルブチル)-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール-2-アミン (1.20 g、3.82 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に水素化ナトリウム (60% 油性、229 mg、5.73 mmol) を加えて 30 分間攪拌した後、4-(プロモメチル)安息香酸メチル (1.05 g、4.58 mmol) を加えた。混合物を 60 °C で 1.5 時間攪拌した後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=97/3~ヘキサン/酢酸エチル=60/40) で精製して、表題化合物 (1.34 g、収率 76%) を黄色油状物として得た。

MS  $m/z$  463 ( $\text{MH}^+$ )。

参考例 178 {4-[(3-メチルブチル){4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール-2-イル}アミノ)メチル]フェニル}メタノール

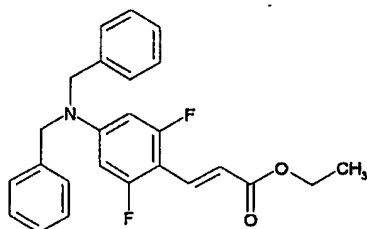


4-[(3-メチルブチル){4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール-2-イル}アミノ)メチル]安息香酸メチル (1.34 g、2.90 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、1.0 M 水素化ジイソブチルアルミニウムトルエン溶液 (6.38 mL、6.38 mmol) を氷冷下で滴下した。反応液を室温で 2 時間攪

拌したのち、硫酸ナトリウム十水和物を加えて更に室温で 1 時間攪拌した。不溶物を濾別し、濾液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン=10/90~60/40）で精製して、表題化合物（950 mg、収率 75%）を無色油状物として得た。

5 MS m/z 435 (MH<sup>+</sup>)。

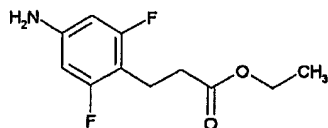
参考例 179 (2E)-3-[4-(ジベンジルアミノ)-2,6-ジフルオロフェニル]アクリル酸エチル



氷冷したジエチルホスホノ酢酸エチル（7.71 g、34.4 mmol）のテトラヒドロフラン（80 mL）溶液に水素化ナトリウム（60% 油性、1.38 g、34.4 mmol）を加えて 30 分間攪拌した後、ヨーロッパジャーナルオブメディシナルケミストリー（European Journal of Medicinal Chemistry）、1999 年、34 巻、137-151 頁に記載の方法に従って合成した 4-(ジベンジルアミノ)-2,6-ジフルオロベンズアルデヒド（9.28 g、27.5 mmol）のテトラヒドロフラン（100 mL）溶液を滴下した。混合物を室温で 1 時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=97/3~ヘキサン/酢酸エチル=60/40）で精製して、表題化合物（9.57 g、収率 85%）を黄色油状物として得た。

20 MS m/z 408 (MH<sup>+</sup>)。

参考例 180 3-(4-アミノ-2,6-ジフルオロフェニル)プロパン酸エチル

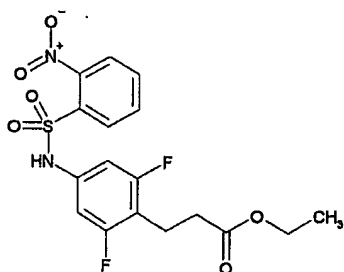




(2E)-3-[4-(ジベンジルアミノ)-2,6-ジフルオロフェニル]アクリル酸エチル (5.00 g, 12.3 mmol) の酢酸 (100 mL) 溶液に 10% パラジウム-炭素 (50% 含水品, 0.50 g) を加え、水素雰囲気下、50 °C で 16 時間攪拌した。触媒を濾別し、得られた濾液を濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=95/5~ヘキサン/酢酸エチル=50/50) で精製して、表題化合物 (2.63 g、収率 93%) を黄色油状物として得た。

MS  $m/z$  230 ( $MH^+$ )。

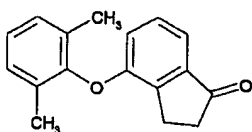
- 10 参考例 181 3-(2,6-ジフルオロ-4-[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸エチル



参考例 34 と同様にして、3-(4-アミノ-2,6-ジフルオロフェニル)プロパン酸エチルから表題化合物を黄色油状物として得た。収率 88%。

- 15  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.18-1.30 (3H, m), 2.53 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 4.06-4.17 (2H, m), 6.73-6.85 (2H, m), 7.63-7.70 (1H, m), 7.71-7.78 (1H, m), 7.89 (1H, dd,  $J=7.8, 1.4$  Hz), 7.96 (1H, dd,  $J=7.7, 1.5$  Hz)。

参考例 182 4-(2,6-ジメチルフェノキシ)インダン-1-オン



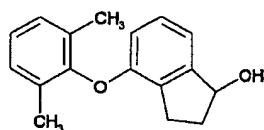
20

2-ブロモ-1,3-ジメチルベンゼン (15.0 g, 81.1 mmol)、4-ヒドロキシインダン-1-オン (10.0 g, 67.5 mmol)、酸化銅(II) (9.13 g, 114 mmol)、炭酸カリウム (18.7 g, 135 mmol)、ピリジン (200 mL) および *o*-キシレン (100

mL) の混合物を窒素雰囲気下、130 °C で 18 時間攪拌した。反応混合物を冷却後、トルエンおよびメタノール混合溶媒を加え、不溶物を濾別した後、濾液を濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1 M 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣にクロロホルムを加え、不溶物を濾別した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=90/10~ヘキサン/酢酸エチル=0/100) で精製して、表題化合物 (0.373 g、収率 2%) を黄色油状物として得た。

MS  $m/z$  253 ( $MH^+$ )。

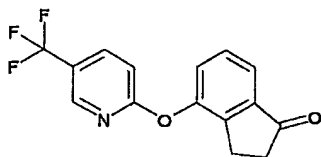
参考例 183 4-(2,6-ジメチルフェノキシ)インダン-1-オール



参考例 127 と同様にして、4-(2,6-ジメチルフェノキシ)インダン-1-オンから表題化合物を無色油状物として得た。収率 70%。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.80 (1H, d,  $J=6.6$ Hz), 1.97-2.09 (1H, m), 2.10-2.14 (6H, m), 2.51-2.68 (1H, m), 2.86-3.01 (1H, m), 3.14-3.29 (1H, m), 5.29-5.35 (1H, m), 6.17-6.27 (1H, m), 6.98-7.14 (5H, m)。

参考例 184 4-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}インダン-1-オン

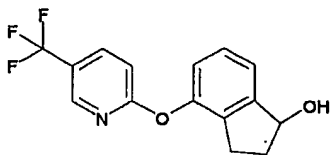


4-ヒドロキシインダン-1-オン (2.94 g、19.8 mmol)、2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (3.00 g、16.5 mmol)、炭酸カリウム (6.84 g、49.5 mmol) および  $N,N$ -ジメチルホルムアミド (40 mL) の混合物を窒素雰囲気下、100 °C で 8 時間攪拌した。反応液を冷却後、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄、乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=95/5~ヘキサン/酢酸エチル=60/40) で精製して、表題化合物 (2.74 g、収率 69%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.65-2.74 (2H, m), 2.92-2.99 (2H, m), 7.13 (1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.35-7.42 (1H, m), 7.47 (1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.70 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.96 (1H, dd,  $J=8.6, 2.2\text{Hz}$ ), 8.41 (1H, s)。

参考例 185 4-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}インダ

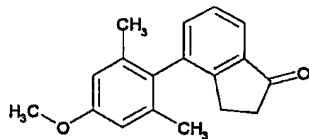
5 ン-1-オール



参考例 127 と同様にして、4-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}インダン-1-オンから表題化合物を黄色油状物として得た。収率 89%。

MS  $m/z$  296 ( $\text{MH}^+$ )。

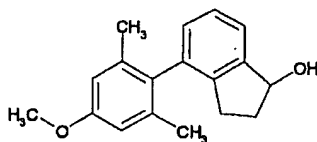
10 参考例 186 4-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニル)インダン-1-オン



参考例 126 と同様にして、1-オキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル トリフルオロメタンスルホナートおよび (2,6-ジメチル-4-メトキシフェニル) ボロン酸から表題化合物を黄色粉末として得た。収率 85%。

15 MS  $m/z$  237 ( $\text{MH}^+$ )。

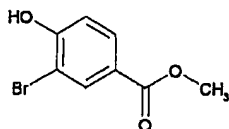
参考例 187 4-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニル)インダン-1-オール



参考例 127 と同様にして、4-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニル)インダン-1-オンから表題化合物を黄色粉末として得た。収率 31%。

20  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.77-1.89 (1H, m), 1.92 (3H, s), 1.96 (3H, s), 2.34-2.51 (2H, m), 2.54-2.70 (1H, m), 3.82 (3H, s), 5.27-5.37 (1H, m), 6.66 (2H, s), 7.00 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.27-7.47 (2H, m)。

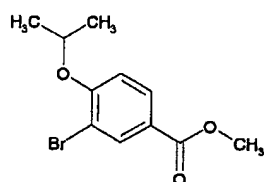
参考例 188 3-ブロモ-4-ヒドロキシ安息香酸メチル



- 3-ブロモ-4-ヒドロキシ安息香酸 (50.4 g、232 mmol) および濃硫酸 (17 mL) のメタノール (330 mL) 溶液を 24 時間加熱還流した。反応液を水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、減圧下でメタノールを除去して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を重曹水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた結晶をジエチルエーテル/ヘキサンで洗浄して、表題化合物 (45.5 g、収率 85%) を淡桃色結晶として得た。

MS  $m/z$  231 ( $MH^+$ )。

参考例 189 3-ブロモ-4-イソプロポキシ安息香酸メチル

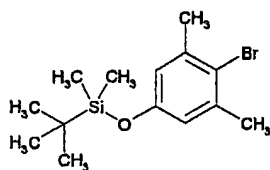


10

- 3-ブロモ-4-ヒドロキシ安息香酸メチル (15.0 g、64.9 mmol)、2-ブロモプロパン (7.68 mL、77.9 mmol) およびヨウ化カリウム (1.0 g、6.49 mmol) の *N,N*-ジメチルホルムアミド (200 mL) 溶液に炭酸カリウム (13.5 g、97.4 mmol) を加え、80 °C で 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣に食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン~ヘキサン/酢酸エチル=9/1) で精製して、表題化合物 (14.6 g、収率 83%) を無色油状物として得た。

- $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.41 (6H, d,  $J=6.0$ Hz), 3.89 (3H, s), 4.59-4.75 (1H, m), 6.90 (1H, d,  $J=8.8$ Hz), 7.94 (1H, dd,  $J=8.8, 2.1$ Hz), 8.23 (1H, d,  $J=2.1$ Hz)。

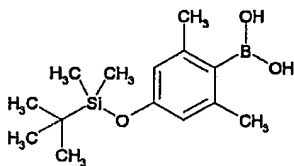
- 参考例 190 (4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン



4-ブromo-3,5-ジメチルフェノール (25.4 g、126.2 mmol) およびイミダゾール (9.5 g、138.9 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (300 mL) 溶液に、0 °C 攪拌下、tert-ブチルジメチルクロロシラン (20.9 g、138.9 mmol) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン〜ヘキサン/酢酸エチル=10/1) で精製して、表題化合物 (38.7 g、収率 97%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.18 (6H, s), 0.97 (9H, s), 2.34 (6H, s), 6.57 (2H, s)。

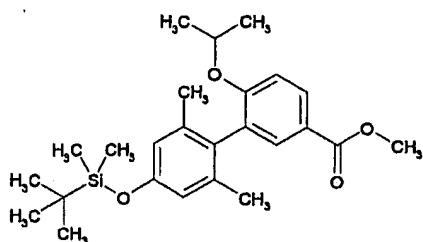
参考例 191 (4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2,6-ジメチルフェニル) ボロン酸



(4-ブromo-3,5-ジメチルフェノキシ) (tert-ブチル)ジメチルシラン (39.2 g、124 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (250 mL) に、-78 °C 攪拌下、n-ブチリチウム ヘキサン溶液 (1.6 M、90.0 mL、144 mmol) を加えた。反応液を同温で 2 時間攪拌した後、ホウ酸トリイソプロピル (40.0 mL、173 mmol) を加え、室温まで昇温させた後、3 時間攪拌した。反応液に 2 M 塩酸 (180 mL) を加え、6 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルおよび水で分液し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10/1〜ヘキサン/酢酸エチル=1/4) で精製して、表題化合物 (18.6 g、収率 53%) を淡黄色プリズム晶として得た。

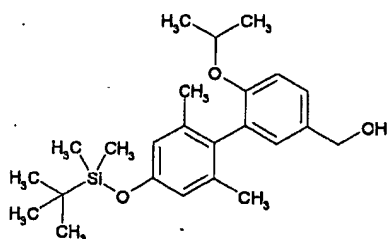
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.19 (6H, s), 0.98 (9H, s), 2.32 (6H, s), 4.58 (2H, s), 6.47 (2H, s)。

参考例 192 4'-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-6-イソプロポキシ  
シ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルボン酸メチル



- (4'-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2,6-ジメチルフェニル) ボロン  
5 酸 (500 mg、1.83 mmol) および 3-ブromo-4-イソプロポキシ安息香酸メチル  
(667 mg、2.38 mmol) を 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (2.38 mL) およびトルエ  
ン (20 mL) の混液に溶解し、アルゴン置換した後、2-ジシクロヘキシルホスフ  
イノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ビフェニル (118 mg、0.29 mmol) およびトリ  
ス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (67.0 mg、0.07 mmol) を加え  
10 た。反応液をアルゴン雰囲気下、1 日間加熱還流した。反応液を冷却後、食塩  
水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧  
濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン〜ヘキサン/酢酸エ  
チル=10/1) で精製して、表題化合物 (642 mg、収率 82%) を黄色油状物として  
得た。
- 15 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.19-0.26(6H, m), 1.00(9H, s), 1.17(6H, d, J=6.0Hz), 1.92(6H, s), 3.87(3H, s), 4.42-4.57(1H, m), 6.57(2H, s), 6.95(1H, d, J=8.7Hz), 7.74(1H, d, J=2.3Hz), 7.99(1H, dd, J=8.7, 2.3Hz)。

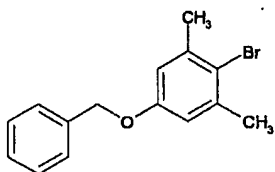
参考例 193 (4'-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-6-イソプロポキシ  
シ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メタノール



参考例 6 2 と同様にして、4'-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-6-イソプロポキシ-2', 6'-ジメチルビフェニル-3-カルボン酸メチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 85%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.22 (6H, s), 1.00 (9H, s), 1.10 (6H, d, J=6.2Hz),  
5 1.94-1.98 (6H, m), 4.16-4.31 (1H, m), 4.64 (2H, d, J=3.6Hz), 6.57 (2H, s), 6.94 (1H, d, J=8.5Hz), 7.04 (1H, d, J=2.1Hz), 7.24-7.31 (1H, m)。

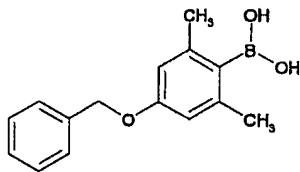
参考例 1 9 4 5-(ベンジルオキシ)-2-プロモ-1,3-ジメチルベンゼン



4-プロモ-3,5-ジメチルフェノール (8.00 g, 39.8 mmol) およびベンジルブ  
10 ロミド (5.80 mL, 47.7 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (130 mL) 溶液に炭酸カリウム (8.25 g, 59.7 mmol) を加え、80 °C で 8 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン~ヘキサン/酢酸エチル=97/3) で精製して、表題化合物  
15 (9.97 g、収率 86%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.38 (6H, s), 5.01 (2H, s), 6.73 (2H, s), 7.28-7.46 (5H, m)。

参考例 1 9 5 [4-(ベンジルオキシ)-2,6-ジメチルフェニル] ボロン酸



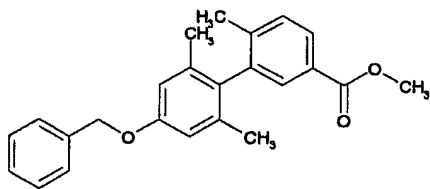
20 5-(ベンジルオキシ)-2-プロモ-1,3-ジメチルベンゼン (8.78 g, 30.2 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (100 mL) に、-78 °C 撹拌下、n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (1.6 M、22.6 mL、36.2 mmol) を加えた。反応液を同温で 1.5 時間撹拌した後、ホウ酸トリイソプロピル (20.9 mL、90.6 mmol) を加え、室

温まで昇温させた後、1 晩攪拌した。反応液に 2 M 塩酸 (150 mL) を加えて 2.5 時間攪拌した後、酢酸エチルおよび水で分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣に冷ヘキサンを加えて結晶化させた後、析出した結晶を濾取、冷ヘキサンで洗浄後、乾燥して、表題化

5 合物 (4.65 g、収率 60%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.36 (6H, s), 4.57 (2H, s), 5.04 (2H, s), 6.63 (2H, s), 7.28-7.47 (5H, m)。

参考例 196 4'-(ベンジルオキシ)-2',6,6'-トリメチルビフェニル-3-カルボン酸メチル



10

[4-(ベンジルオキシ)-2,6-ジメチルフェニル]ボロン酸 (354 mg、1.38 mmol) および 3-ブromo-4-メチル安息香酸メチル (229 mg、1.00 mmol) を 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (1.38 mL)、トルエン (10 mL) および 1,2-ジメトキシエタン (1 mL) の混液に溶解させ、アルゴン置換した後、ジシクロヘキシル

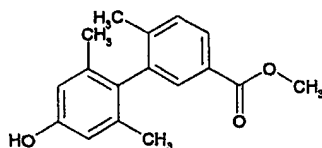
15 (2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン (32.8 mg、0.08 mmol) およびトリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (18.3 mg、0.02 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下、1 日間加熱還流した。反応液を冷却後、食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン~ヘキサン/酢酸エチル=9/1) で精製して、表題化合物 (255 mg、収率 71%) を無色油状物として得た。

20

MS  $m/z$  361 ( $\text{MH}^+$ )。

参考例 197 4'-ヒドロキシ-2',6,6'-トリメチルビフェニル-3-カルボン酸メチル

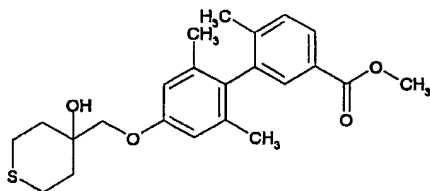




4'-(ベンジルオキシ)-2',6,6'-トリメチルビフェニル-3-カルボン酸メチル  
(255 mg、0.71 mmol)、10% パラジウム-炭素 (50% 含水晶、25.5 mg) および  
エタノール (3 mL) の混合物を水素雰囲気下、室温で 1 晩攪拌した。触媒を濾  
5 別し、濾液を減圧濃縮した。残渣を再度上記の条件下 (ただし 10% パラジウム  
-炭素 (50% 含水晶、127 mg)、攪拌時間 2 時間) に付し、表題化合物 (199  
mg、収率 100%) を無色油状物として得た。

MS  $m/z$  271 ( $MH^+$ )。

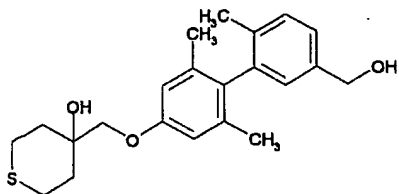
参考例 198 4'-[(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6,6'-トリメチルビフェニル-3-カルボン酸メチル  
10



4'-ヒドロキシ-2',6,6'-トリメチルビフェニル-3-カルボン酸メチル (199  
mg、0.74 mmol) および 1-オキサ-6-チアスピロ[2.5]オクタン (116 mg、0.89  
mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (2.5 mL) 溶液に炭酸カリウム (123 mg、  
15 0.89 mmol) を加え、100 °C で 1 晩攪拌した。反応液に食塩水を加え、酢酸エ  
チルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を  
シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=9/1~ヘキサン/  
酢酸エチル=1/1) で精製して、表題化合物 (191 mg、収率 64%) を無色油状物  
として得た。

20 MS  $m/z$  401 ( $MH^+$ )。

参考例 199 4-([5'-(ヒドロキシメチル)-2',6-トリメチルビフェニル-4-  
イル]オキシ)メチル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-オール



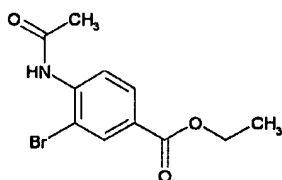
4'-[(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-

2',6,6'-トリメチルビフェニル-3-カルボン酸メチル (191 mg、0.48 mmol) の無水テトラヒドロフラン (3 mL) 溶液に氷冷下、水素化リチウムアルミニウム

5 (34.2 mg、0.72 mmol) を加え、室温で 1 晩攪拌した。反応溶液に無水テトラヒドロフラン (10 mL) を加え、氷冷した後、硫酸ナトリウム十水和物 (232 mg、0.72 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。析出した不溶物をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮して、表題化合物 (182 mg、収率 100%) を無色非晶性粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.61(1H, t, J=5.9Hz), 1.76-1.99(11H, m), 2.06-2.16(2H, m), 2.20(1H, s), 2.41-2.54(2H, m), 3.04-3.17(2H, m), 3.80(2H, s), 4.68(2H, d, J=5.9Hz), 6.68(2H, s), 6.99(1H, s), 7.24-7.29(2H, m).

参考例 200 4-(アセチルアミノ)-3-ブromo安息香酸エチル



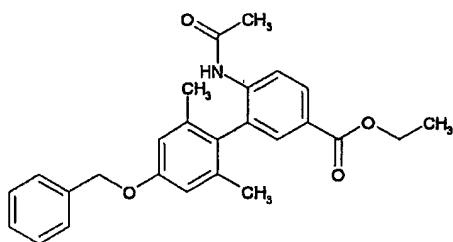
4-アミノ安息香酸エチル (10.0 g、59.3 mmol) およびトリエチルアミン (18.4 mL、130 mmol) の酢酸 (30 mL) 溶液に、室温撹拌下、臭素 (3.04 mL、59.3 mmol) をゆっくりと滴下した。反応液を室温で 2 時間撹拌した後、冷水 (400 mL) を加えた。析出した固体を濾取し、冷水で洗浄後、減圧乾燥して粗

20 4-アミノ-3-ブromo安息香酸エチル (15.0 g) を赤桃色結晶として得た。得られた結晶を酢酸エチル (60 mL) に溶解させ、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加えた。析出した固体を濾取し、酢酸エチル-ジエチルエーテルの混合溶媒 (1:1) で洗浄後、減圧乾燥して、4-アミノ安息香酸エチル 塩酸塩、および 4-

アミノ-3-プロモ安息香酸エチル 塩酸塩の混合物 (8.99 g) を無色結晶として得た。続いて、得られた混合物 (1.00 g) のピリジン (12 mL) 溶液に、室温攪拌下、無水酢酸 (0.69 mL、7.13 mmol) および 4-ジメチルアミノピリジン (触媒量) を加え、同温で 1 晩攪拌した。反応溶液を減圧濃縮した後、残渣に食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=9/1~ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製して、表題化合物 (758 mg、収率 40%、3 工程) を無色結晶として得た。

MS  $m/z$  286 ( $MH^+$ )。

- 10 参考例 201 6-(アセチルアミノ)-4'-(ベンジルオキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルボン酸エチル

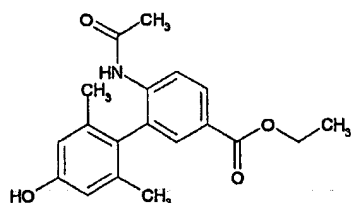


[4-(ベンジルオキシ)-2,6-ジメチルフェニル]ボロン酸 (333 mg、1.30 mmol) および 4-(アセチルアミノ)-3-プロモ安息香酸エチル (286 mg、1.00

- 15 mmol) を 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (1.30 mL)、トルエン (10 mL) および 1,2-ジメトキシエタン (1 mL) の混液に溶解させ、アルゴン置換した後、ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン (65.7 mg、0.16 mmol) およびトリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (36.6 mg、0.04 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下、1 日間加熱還流した。
- 20 反応液を冷却後、食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=9/1~ヘキサン/酢酸エチル=13/7) で精製して、表題化合物 (401 mg、収率 96%) を無色非晶性粉末として得た。

MS  $m/z$  418 ( $MH^+$ )。

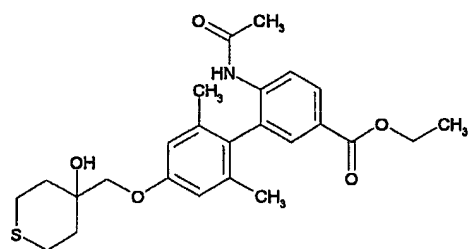
参考例 202 6-(アセチルアミノ)-4'-ヒドロキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルボン酸エチル



6-(アセチルアミノ)-4'-(ベンジルオキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルボン酸エチル (809 mg、1.94 mmol)、10% パラジウム-炭素 (50% 含水晶、404 mg) およびエタノール (10 mL) の混合物を水素雰囲気下、室温で 1 晩攪拌した。触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮して、表題化合物 (544 mg、収率 86%) を無色結晶として得た。

MS  $m/z$  328 ( $MH^+$ )。

10 参考例 203 6-(アセチルアミノ)-4'-[(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルボン酸エチル

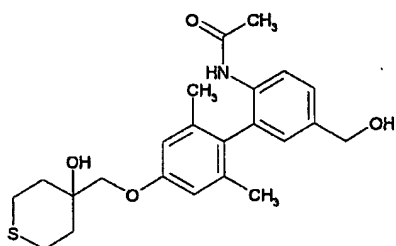


6-(アセチルアミノ)-4'-ヒドロキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルボン酸エチル (490 mg、1.50 mmol) および 1-オキサ-6-チアスピロ[2.5]オクタン (224 mg、1.72 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (8 mL) 溶液に炭酸カリウム (238 mg、1.72 mmol) を加え、80 °C で 10 時間攪拌した。反応液に食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=9/1~ヘキサン/酢酸エチル=2/3)、続いて塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=9/1~ヘキサン/酢酸エチル=1/2) で精製して、表題化合物 (270 mg、収率 39%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.38 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.79–1.92 (2H, m), 1.97 (6H, s), 1.98 (3H, s), 2.07–2.19 (3H, m), 2.42–2.55 (2H, m), 3.04–3.19 (2H, m), 3.82 (2H, s), 4.35 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 6.76 (2H, s), 6.86 (1H, s), 7.73 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.06 (1H, dd,  $J=8.6, 2.0\text{Hz}$ ), 8.56 (1H, d,

5  $J=8.6\text{Hz}$ )。

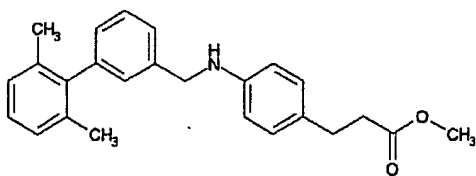
参考例 204 N-{5-(ヒドロキシメチル)-4'-[(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-2-イル}アセトアミド



- 10 6-(アセチルアミノ)-4'-[(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルボン酸エチル (270 mg、0.59 mmol) の無水テトラヒドロフラン (3 mL) 溶液に氷冷下、水素化リチウムアルミニウム (34.2 mg、0.72 mmol) を加え、室温で 4 時間攪拌した。再び反応溶液を  $0^\circ\text{C}$  に冷却し、水素化リチウムアルミニウム (21.0 mg、0.44 mmol)
- 15 を加え、室温で 2 時間攪拌した。氷冷した後、硫酸ナトリウム十水和物 (428 mg、1.33 mmol) を加え、室温で 4 日間攪拌した。析出した不溶物をセライトで濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=9/1~ヘキサン/酢酸エチル=1/3) で精製して、表題化合物 (148 mg、収率 60%) を無色結晶として得た。

20 MS  $m/z$  416 ( $\text{MH}^+$ )。

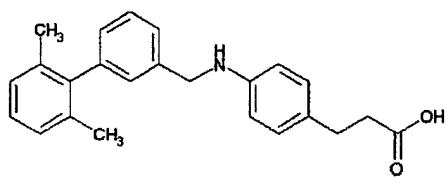
実施例 1 3-(4-[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル]アミノ}フェニル)プロパン酸メチル



- 3-(4-アミノフェニル)プロパン酸メチル (3.33 g、18.6 mmol) および 2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルバルデヒド (3.91 g、18.6 mmol) のトルエン (40 mL) 溶液にモレキュラーシーブ (0.4 nm、ビーズ状、7.2 g) を加え、室温で 55 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフラン (100 mL) に溶解させ、水素化シアノホウ素ナトリウム (2.53 g、40.3 mmol) および酢酸 (2.31 mL、40.3 mmol) を順次加えて、窒素雰囲気下、室温で 3 時間攪拌した。反応液にクエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10%~40% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (4.24 g、収率 61%) を無色油状物として得た。

MS  $m/z$  374 ( $MH^+$ )。

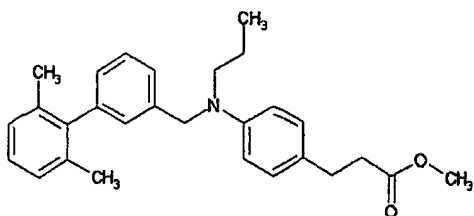
実施例 2 3-(4-[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル]アミノ}フェニル)プロパン酸



- 3-(4-[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル]アミノ}フェニル)プロパン酸メチル (0.486 g、1.30 mmol) のメタノール (6 mL) およびテトラヒドロフラン (6 mL) 混合溶液に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、室温で 21 時間攪拌した。反応液に水を加え、10% クエン酸水溶液で弱酸性にして、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30% 酢酸エチル/ヘキサン~酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、表題化合物 (0.266 g、収率 57%) を無色針状晶として得た。

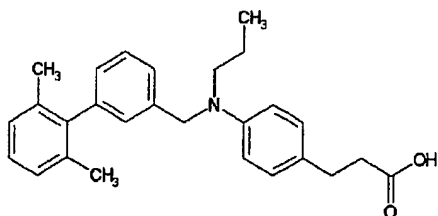
MS  $m/z$  360 ( $MH^+$ )。

- 25 実施例 3 3-{4-[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル]}(プロピル)アミノ}フェニル}プロパン酸メチル



- 3-(4-{{(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル}アミノ}フェニル)プロパン酸メチル (0.747 g, 2.00 mmol) および 1-ヨードプロパン (0.585 mL, 6.00 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に炭酸カリウム (0.415 g, 3.00 mmol) を加え、窒素雰囲気下、90 °C で 8 時間攪拌した。反応液を冷却後、減圧濃縮した。得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン〜20% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (0.740 g, 収率 89%) を黄色油状物として得た。
- 10 MS m/z 416 (MH<sup>+</sup>).

実施例 4 3-{4-[[{(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル}(プロピル)アミノ]フェニル}プロパン酸

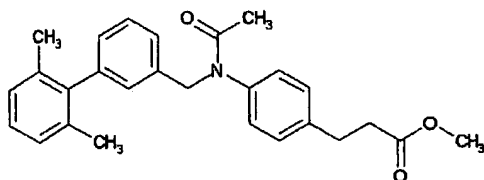


- 3-{4-[[{(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル}(プロピル)アミノ]フェニル}プロパン酸メチル (0.735 g, 1.77 mmol) のメタノール (8 mL) および テトラヒドロフラン (8 mL) 混合溶液に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2.5 mL) を加え、室温で 19 時間攪拌した。反応液に水を加え、10% クエン酸水溶液で弱酸性にして、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20%〜70% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (0.710 g, 収率 99%) を黄色油状物として得た。
- 15
- 20

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.91 (3H, t, J=7.4Hz), 1.59-1.72 (2H, m), 1.97 (6H, s), 2.60 (2H, t, J=7.7Hz), 2.83 (2H, t, J=7.7Hz), 3.32 (2H, t, J=7.4Hz),

4.55 (2H, s), 6.60 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 6.97–7.21 (8H, m), 7.36 (1H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ )。

実施例 5 3-(4-{アセチル[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル]アミノ}フェニル)プロパン酸メチル



5

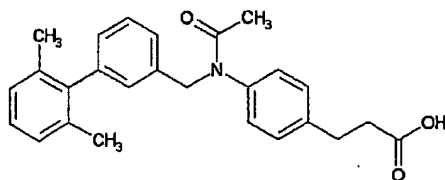
3-(4-{[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル]アミノ}フェニル)プロパン酸メチル (0.598 g, 1.60 mmol) および無水酢酸 (0.226 mL, 2.40 mmol) のピリジン (3 mL) 溶液を室温で 20 時間攪拌した。溶媒を濃縮留去した後、得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、1 M 塩酸および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30%~60% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (0.649 g、収率 98%) を無色油状物として得た。

10

MS  $m/z$  416 ( $\text{MH}^+$ )。

実施例 6 3-(4-{アセチル[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル]アミノ}フェニル)プロパン酸

15



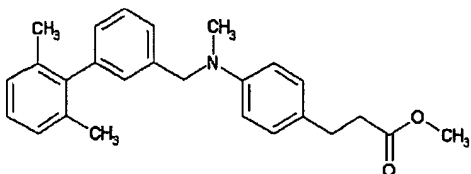
3-(4-{アセチル[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル]アミノ}フェニル)プロパン酸メチル (0.644 g, 1.55 mmol) のメタノール (8 mL) およびテトラヒドロフラン (8 mL) 混合溶液に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2.5 mL) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液に水を加え、10% クエン酸水溶液で弱酸性にして、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより得られた残渣を酢酸エチルから再結晶して、表題化合物 (0.430 g、収率 69%) を無色プリズム晶として得た。

20

MS  $m/z$  402 ( $\text{MH}^+$ )。



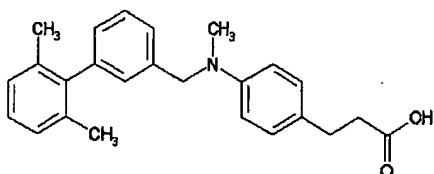
実施例 7 3-{4-[[ (2', 6'-ジメチルビフェニル-3-イル) メチル] (メチル) アミノ]フェニル} プロパン酸メチル



- 3-(4-[[ (2', 6'-ジメチルビフェニル-3-イル) メチル] アミノ] フェニル) プロパ  
 5 ン酸メチル (0.598 g, 1.60 mmol) およびヨードメタン (0.498 mL, 8.00  
 mmol) のアセトン (10 mL) 溶液に炭酸カリウム (0.332 g, 2.40 mmol) を加  
 え、窒素雰囲気下、6 時間加熱還流させた。反応液を冷却後、減圧濃縮した。  
 得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、  
 無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト  
 10 グラフィー (ヘキサン~25% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物  
 (0.297 g、収率 48%) を黄色油状物として得た。

MS m/z 388 (MH<sup>+</sup>)。

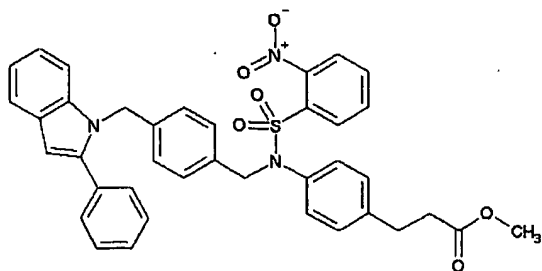
実施例 8 3-{4-[[ (2', 6'-ジメチルビフェニル-3-イル) メチル] (メチル) アミ  
 ノ]フェニル} プロパン酸



- 15 3-{4-[[ (2', 6'-ジメチルビフェニル-3-イル) メチル] (メチル) アミノ] フェニ  
 ル} プロパン酸メチル (0.294 g, 0.759 mmol) のメタノール (4 mL) およびテ  
 トラヒドロフラン (4 mL) 混合溶液に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.2 mL)  
 を加え、室温で 3 日間攪拌した。反応液に水を加え、10% クエン酸水溶液で弱  
 20 酸性にして、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナ  
 トリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を分取 HPLC で精製し、表題化合物  
 (0.198 g、収率 70%) を茶色粘稠性油状物として得た。

MS m/z 374 (MH<sup>+</sup>)。

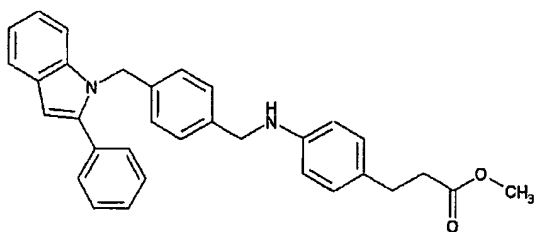
- 実施例 9 3-[4-[(2-ニトロフェニル) スルホニル] {4-[(2-フェニル-1H-イン  
 25 ドール-1-イル) メチル] ベンジル} アミノ] フェニル] プロパン酸メチル



- 3-(4-[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸メチル (0.583 g, 1.60 mmol)、{4-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]フェニル}メタノール (0.470 g, 1.50 mmol) およびトリフェニルホスフィン (0.787 g, 3.00 mmol) のテトラヒドロフラン (25 mL) 溶液を氷冷下攪拌し、アゾジカルボン酸ジエチル (40% トルエン溶液、1.36 mL、3.00 mmol) を加え、室温まで昇温して 3 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20%~60% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、得られた残渣にヘキサン-酢酸エチルを加え生じた不溶物を濾別し、濾液を濃縮して、
- 10 表題化合物を茶色油状物として得た。

MS  $m/z$  660 ( $MH^+$ )。

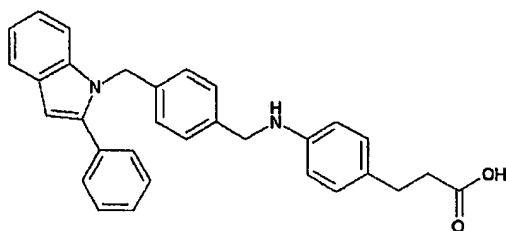
実施例 10 3-[4-({4-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}アミノ)フェニル]プロパン酸メチル



- 15 実施例 9 で得られた残渣およびメルカプト酢酸 (0.209 mL、3.00 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に水酸化リチウム-水和物 (0.252 g、6.00 mmol) を加え、室温で 64 時間攪拌した。残渣に酢酸エチルを加え、飽和重曹水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン~25% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (0.470 g、収率 66%、2 工程) を黄色油状物として得た。
- 20

MS  $m/z$  475 ( $MH^+$ )。

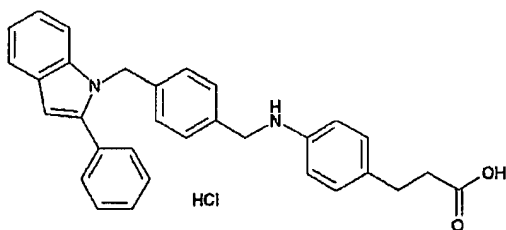
実施例 1 1 3-[4-({4-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}アミノ)フェニル]プロパン酸



- 5 実施例 6 と同様にして、3-[4-({4-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}アミノ)フェニル]プロパン酸メチルから表題化合物を無色プリズム晶として得た。収率 82% (ヘキサン-酢酸エチルから再結晶)。

MS  $m/z$  461 ( $MH^+$ )。

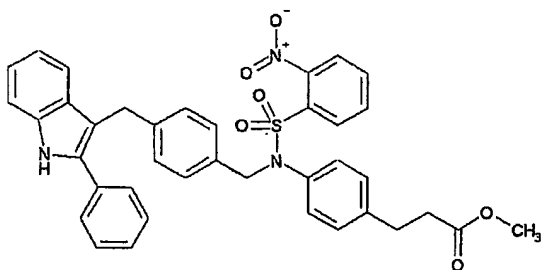
- 実施例 1 2 3-[4-({4-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}アミノ)フェニル]プロパン酸 塩酸塩
- 10



- 3-[4-({4-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}アミノ)フェニル]プロパン酸メチル (0.441 g、0.929 mmol) のメタノール (5 mL) およびテトラヒドロフラン (5 mL) 混合溶液に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 mL) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応液に水を加え、10% クエン酸水溶液で弱酸性にして、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30%~80% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、得られた残渣を酢酸エチル (2.25 mL) に溶解させ、4 規定塩化水素/酢酸エチル溶液 (0.75 mL) で処理することにより、表題化合物を無色結晶 (0.384 g、収率 83%) として得た。
- 15
- 20

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 2.42-2.50 (2H, m), 2.73 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 4.29 (2H, s), 5.45 (2H, s), 6.65 (1H, s), 6.84-7.18 (8H, m), 7.27-7.54 (9H, m), 7.58-7.63 (1H, m)。

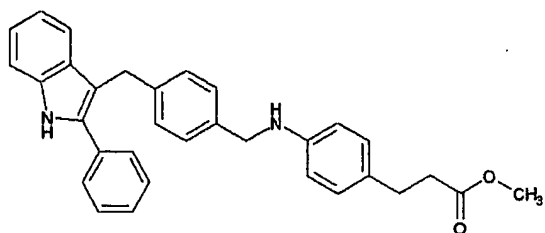
実施例 13 3-[4-((2-ニトロフェニル)スルホニル){4-[(2-フェニル-1H-インドール-3-イル)メチル]ベンジル}アミノ)フェニル]プロパン酸メチル



氷冷下、水素化ナトリウム (60% 油性、0.436 g、10.9 mmol) を 2-フェニルインドール (2.11 g、10.9 mmol) の  $N,N$ -ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に少量ずつ加え、窒素雰囲気下、同温で 1 時間攪拌した。反応液に 3-(4-  
 10 {4-(クロロメチル)ベンジル}[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ)フェニル]プロパン酸メチル (3.65 g、7.26 mmol) の  $N,N$ -ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液を滴下し、室温まで昇温して 3 時間攪拌した。反応液に水および 10% クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラム  
 15 クロマトグラフィー (20%~80% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物と 3-[4-((2-ニトロフェニル)スルホニル){4-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}アミノ)フェニル]プロパン酸メチルの混合物 (1.53 g、収率 32%) を茶色油状物として得た。

MS  $m/z$  660 ( $\text{MH}^+$ )。

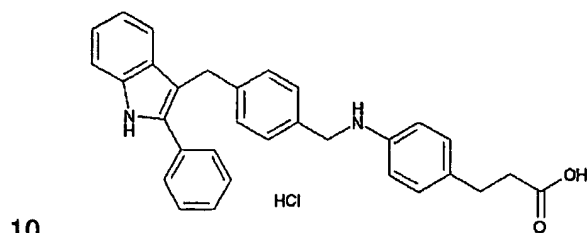
20 実施例 14 3-[4-((4-[(2-フェニル-1H-インドール-3-イル)メチル]ベンジル}アミノ)フェニル]プロパン酸メチル



実施例 10と同様にして、3-[4-([ (2-ニトロフェニル)スルホニル] {4-[ (2-フェニル-1H-インドール-3-イル)メチル]ベンジル}アミノ)フェニル]プロパン酸メチルと 3-[4-([ (2-ニトロフェニル)スルホニル] {4-[ (2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}アミノ)フェニル]プロパン酸メチルの混合物から表題化合物を茶色油状物として得た。収率 15%。

MS  $m/z$  475 ( $MH^+$ )。

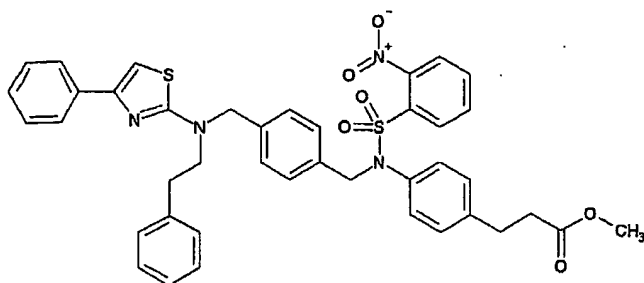
実施例 15 3-[4-({4-[ (2-フェニル-1H-インドール-3-イル)メチル]ベンジル}アミノ)フェニル]プロパン酸 塩酸塩



実施例 12と同様にして、3-[4-({4-[ (2-フェニル-1H-インドール-3-イル)メチル]ベンジル}アミノ)フェニル]プロパン酸メチルから表題化合物を淡黄色結晶として得た。収率 80%。

$^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  : 2.43-2.50 (2H, m), 2.74 (2H, t,  $J=7.6$ Hz), 4.22 (2H, s), 4.32 (2H, s), 6.91-7.19 (8H, m), 7.28-7.35 (3H, m,  $J=7.9, 4.7$ Hz), 7.35-7.42 (2H, m), 7.43-7.51 (2H, m), 7.56-7.62 (2H, m), 11.33 (1H, s)。

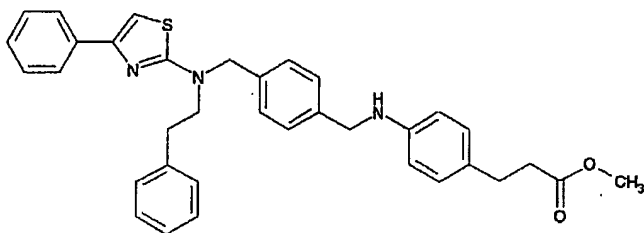
実施例 16 3-{4-[[ (2-ニトロフェニル)スルホニル] (4-{ (2-フェニルエチル) (4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル]ベンジル)アミノ]フェニル}プロパン酸メチル



- 実施例 9 と同様にして、3-(4-{[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸メチルおよび (4-{[(2-フェニルエチル) (4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル) アミノ]メチル}フェニル)メタノールから表題化合物を橙色油状物として得た。

MS  $m/z$  747 ( $MH^+$ ).

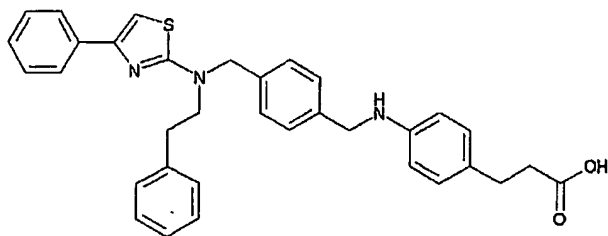
実施例 17 3-{4-[(4-{[(2-フェニルエチル) (4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル) アミノ]メチル}ベンジル)アミノ]フェニル}プロパン酸メチル



- 10 実施例 10 と同様にして、3-{4-[[ (2-ニトロフェニル)スルホニル] (4-{[(2-フェニルエチル) (4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル) アミノ]メチル}ベンジル)アミノ]フェニル}プロパン酸メチルから表題化合物を淡黄色油状物として得た。収率 72% (2 工程)。

MS  $m/z$  562 ( $MH^+$ ).

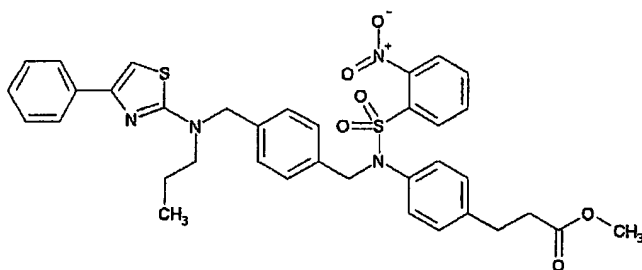
- 15 実施例 18 3-{4-[(4-{[(2-フェニルエチル) (4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル) アミノ]メチル}ベンジル)アミノ]フェニル}プロパン酸



実施例 6 と同様にして、3-{4-[(4-{(2-フェニルエチル)(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ}メチル)ベンジル)アミノ]フェニル}プロパン酸メチルから表題化合物を無色結晶として得た。収率 90% (ヘキサン-酢酸エチルから再結晶)。

5 MS m/z 548 (MH<sup>+</sup>).

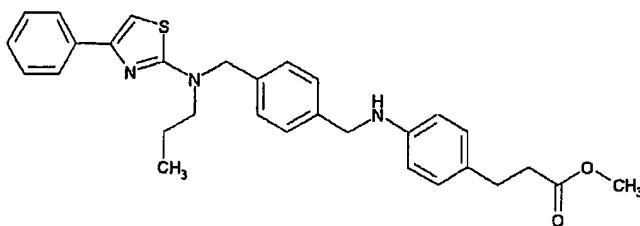
実施例 19 3-{4-[[ (2-ニトロフェニル) スルホニル] (4-{[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル) (プロピル) アミノ] メチル} ベンジル) アミノ] フェニル} プロパン酸メチル



10 実施例 9 と同様にして、3-(4-{[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸メチルおよび (4-{[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル}フェニル)メタノールから表題化合物を橙色油状物として得た。

MS m/z 685 (MH<sup>+</sup>)<sub>n</sub>

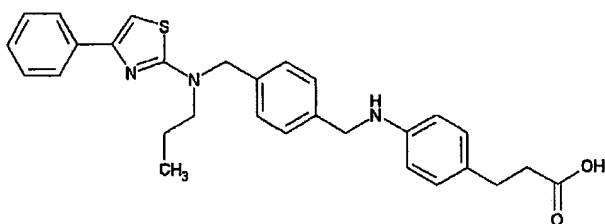
15 実施例 20 3-{4-[4-{(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル}ベンジル)アミノ]フェニル}プロパン酸メチル



実施例 10と同様にして、3-{4-[[ (2-ニトロフェニル)スルホニル] (4-{[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル}ベンジル)アミノ]フェニル}プロパン酸メチルから表題化合物を黄色油状物として得た。収率 64% (2 工程)。

MS  $m/z$  500 ( $MH^+$ ).

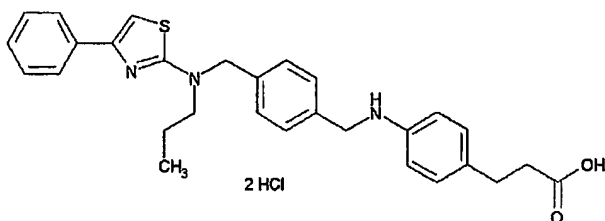
実施例 2 1 3-{4-[(4-{[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル}ベンジル)アミノ]フェニル}プロパン酸



実施例 4 と同様にして、3-{4-[(4-{[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル}ベンジル)アミノ]フェニル}プロパン酸メチルから表題化合物を淡黄色粘稠性油状物として得た。定量的。

MS  $m/z$  486 ( $MH^+$ )。

実施例 2 2 3-{4-[(4-{[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル}ベンジル)アミノ]フェニル}プロパン酸 二塩酸塩



10

3-{4-[(4-{[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)(プロピル)アミノ]メチル}ベンジル)アミノ]フェニル}プロパン酸 (0.496 g、1.02 mmol) の酢酸エチル (3.75 mL) 溶液に 4 規定塩化水素/酢酸エチル溶液 (1.25 mL) を加え、生じた固体を酢酸エチル-ジエチルエーテルで粉碎、洗浄して、表題化合物を淡黄色結晶 (0.558 g、収率 98%) として得た。

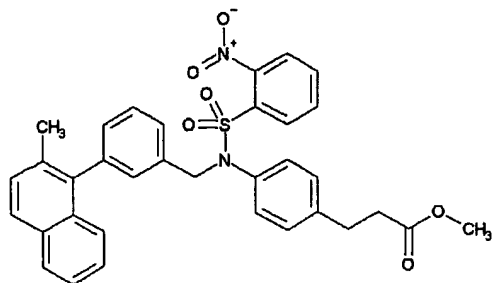
15

$^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  : 0.88 (3H, t,  $J=7.3$ Hz), 1.58-1.72 (2H, m), 2.44-2.50 (2H, m), 2.76 (2H, t,  $J=7.4$ Hz), 3.40-3.47 (2H, m), 4.40 (2H, s), 4.74 (2H, s), 7.04-7.46 (12H, m), 7.80-7.86 (2H, m)。

実施例 2 3 3-(4-{[3-(2-メチル-1-ナフチル)ベンジル] [(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸メチル

20

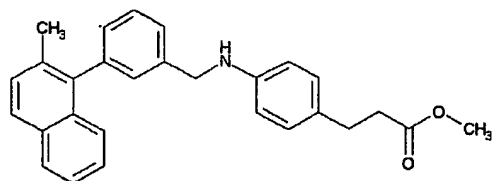




実施例 9 と同様にして、3-(4-{[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸メチルおよび [3-(2-メチル-1-ナフチル)フェニル]メタノールから表題化合物を橙色油状物として得た。

5 MS m/z 595 (MH<sup>+</sup>)。

実施例 24 3-(4-{[3-(2-メチル-1-ナフチル)ベンジル]アミノ}フェニル)プロパン酸メチル

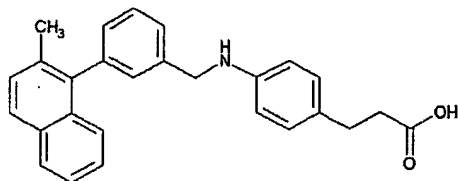


実施例 10 と同様にして、3-(4-{[3-(2-メチル-1-ナフチル)ベンジル][(2-ニ

10 トロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸メチルから表題化合物を黄色油状物として得た。収率 87% (2 工程)。

MS m/z 410 (MH<sup>+</sup>)。

実施例 25 3-(4-{[3-(2-メチル-1-ナフチル)ベンジル]アミノ}フェニル)プロパン酸

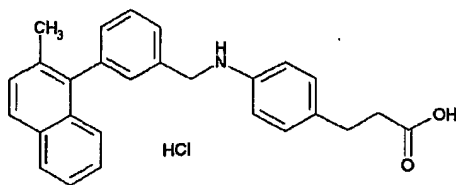


15

実施例 4 と同様にして、3-(4-{[3-(2-メチル-1-ナフチル)ベンジル]アミノ}フェニル)プロパン酸メチルから表題化合物を淡黄色粘稠性油状物として得た。定量的。

MS m/z 396 (MH<sup>+</sup>)。

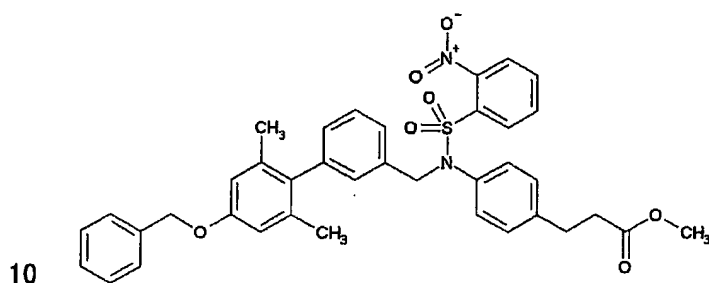
20 実施例 26 3-(4-{[3-(2-メチル-1-ナフチル)ベンジル]アミノ}フェニル)プロパン酸 塩酸塩



実施例 2 2 と同様にして、3-(4-{[3-(2-メチル-1-ナフチル)ベンジル]アミノ}フェニル)プロパン酸から表題化合物を淡橙色結晶として得た。収率 87%。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.10 (3H, s), 2.46 (2H, t, J=7.7Hz), 2.74 (2H, t, J=7.7Hz), 4.51 (2H, s), 6.93-7.58 (12H, m), 7.86 (1H, d, J=8.5Hz), 7.91 (1H, d, J=7.7Hz)。

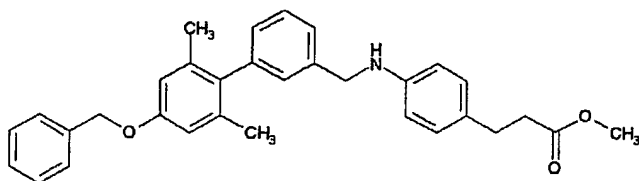
実施例 2 7 3-(4-{[4'-(ベンジルオキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸メチル



実施例 9 と同様にして、3-(4-{[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸メチルおよび [4'-(ベンジルオキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メタノールから表題化合物を橙色油状物として得た。

MS m/z 665 (MH<sup>+</sup>)。

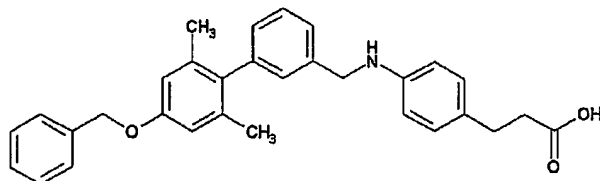
15 実施例 2 8 3-[4-({[4'-(ベンジルオキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)フェニル]プロパン酸メチル



実施例 1 0 と同様にして、3-(4-{[4'-(ベンジルオキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸メチルから表題化合物を黄色油状物として得た。収率 58% (2 工程)。

MS m/z 480 (MH<sup>+</sup>)。

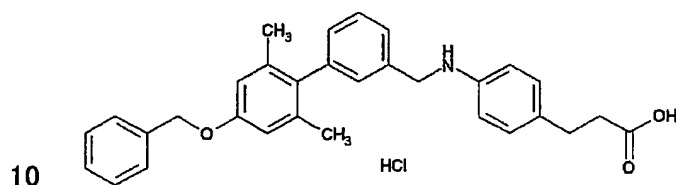
実施例 29 3-[4-({[4'-(ベンジルオキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)フェニル]プロパン酸



実施例 4 と同様にして、3-[4-({[4'-(ベンジルオキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)フェニル]プロパン酸メチルから表題化合物を淡黄色粘稠性油状物として得た。定量的。

MS  $m/z$  466 ( $MH^+$ )。

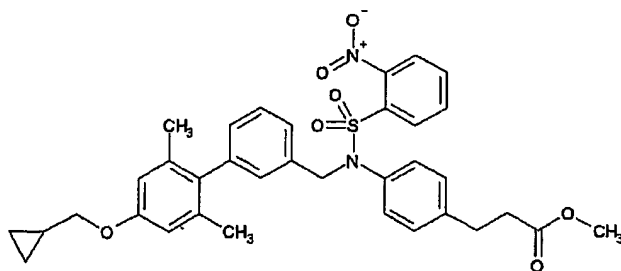
実施例 30 3-[4-({[4'-(ベンジルオキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)フェニル]プロパン酸 塩酸塩



実施例 22 と同様にして、3-[4-({[4'-(ベンジルオキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)フェニル]プロパン酸から表題化合物を無色結晶として得た。収率 84%。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.80 (6H, s), 2.60-2.67 (2H, m), 2.76-2.83 (2H, m), 4.51 (2H, s), 5.03 (2H, s), 6.67 (2H, s), 6.87 (1H, s), 7.01-7.10 (3H, m), 7.11-7.17 (2H, m), 7.29-7.46 (6H, m), 7.54 (1H, d,  $J=7.7$ Hz), 11.87 (1H, br s)。

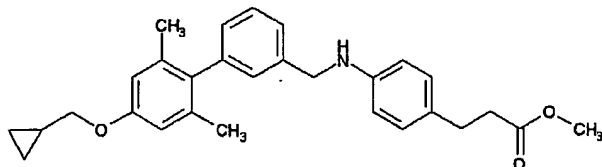
実施例 31 3-(4-({[4'-(シクロプロピルメトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ)フェニル)プロパン酸メチル



実施例 9 と同様にして、3-(4-{[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸メチルおよび [4'-(シクロプロピルメトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メタノールから表題化合物を橙色油状物として得た。

MS  $m/z$  629 ( $MH^+$ )。

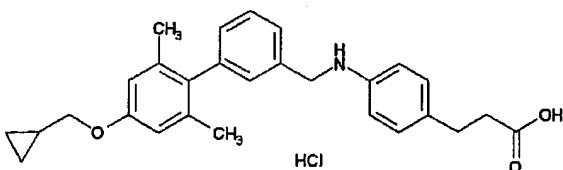
- 5 実施例 3 2 3-[4-({[4'-(シクロプロピルメトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)フェニル]プロパン酸メチル



実施例 1 0 と同様にして、3-(4-{[4'-(シクロプロピルメトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸メチルから表題化合物を黄色油状物として得た。収率 88% (2 工程)。

MS  $m/z$  444 ( $MH^+$ )。

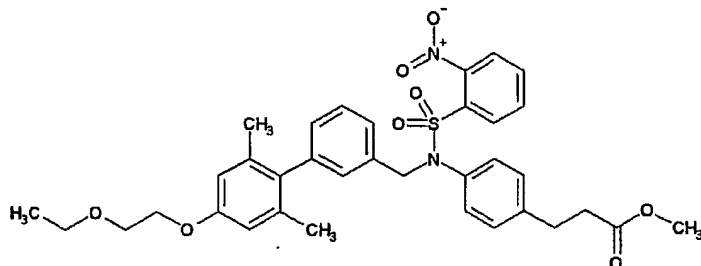
- 15 実施例 3 3 3-[4-({[4'-(シクロプロピルメトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)フェニル]プロパン酸 塩酸塩



実施例 1 2 と同様にして、3-[4-({[4'-(シクロプロピルメトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)フェニル]プロパン酸メチルから表題化合物を無色結晶として得た。収率 96%。

- 20  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 0.30-0.36 (2H, m), 0.60-0.67 (2H, m), 1.19-1.32 (1H, m), 1.79 (6H, s), 2.60-2.67 (2H, m), 2.75-2.83 (2H, m), 3.77 (2H, d,  $J=7.0$ Hz), 4.50 (2H, s), 6.59 (2H, s), 6.85 (1H, s), 7.00-7.09 (3H, m), 7.13 (2H, d,  $J=8.6$ Hz), 7.39 (1H, t,  $J=7.7$ Hz), 7.54 (1H, d,  $J=7.7$ Hz), 11.86 (2H, br s)。

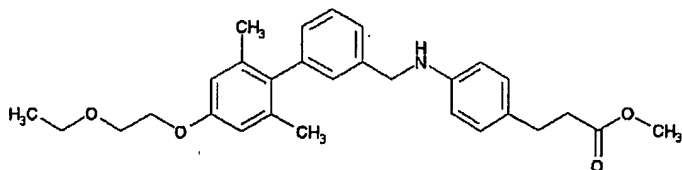
実施例 3 4 3-(4-{[4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸メチル



- 5 3-(4-{[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸メチル (0.802 g、2.20 mmol)、[4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メタノール (0.601 g、2.00 mmol) およびトリフェニルホスフィン (1.05 g、4.00 mmol) のトルエン (40 mL) 溶液を氷冷下攪拌し、アゾジカルボン酸ジエチル (40% トルエン溶液、1.81 mL、4.00 mmol) を加え、室温まで
- 10 昇温して 43 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20%~60% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物を橙色油状物として得た。

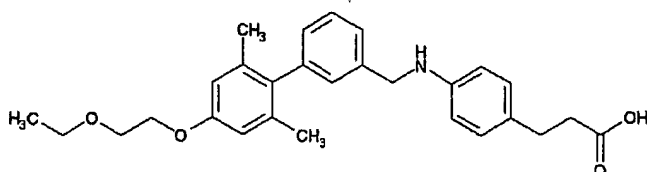
MS  $m/z$  647 ( $MH^+$ )。

- 実施例 3 5 3-[4-({[4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)フェニル]プロパン酸メチル
- 15



- 実施例 3 4 で得られた残渣およびメルカプト酢酸 (0.278 mL、4.00 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に水酸化リチウム水和物 (0.336 g、8.00 mmol) を加え、室温で 67 時間攪拌した。残渣に酢酸エチルを加え、飽和
- 20 重曹水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10%~40% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (0.760 g、収率 82%、2 工程) を黄色油状物として得た。
- MS  $m/z$  462 ( $MH^+$ )。

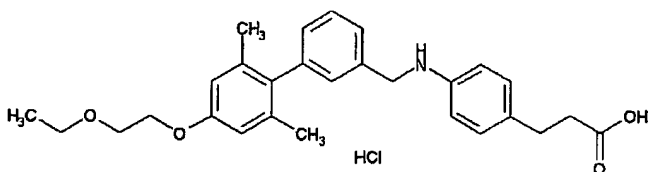
実施例 36 3-[4-([4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル)アミノ]フェニル]プロパン酸



3-[4-([4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル)アミノ]フェニル]プロパン酸メチル (0.755 g、1.64 mmol) のメタノール (8 mL) およびテトラヒドロフラン (8 mL) 混合溶液に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2.5 mL) を加え、室温で 18 時間撹拌した。反応液に水を加え、10% クエン酸水溶液で弱酸性にして、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム クロマトグラフィー (20%~80% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (0.736 g、定量的) を淡黄色油状物として得た。

MS  $m/z$  448 ( $MH^+$ )。

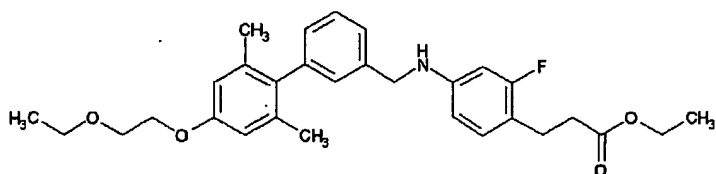
実施例 37 3-[4-([4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル)アミノ]フェニル]プロパン酸 塩酸塩



3-[4-([4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル)アミノ]フェニル]プロパン酸 (0.736 g、1.64 mmol) の酢酸エチル (3.75 mL) 溶液に 4 規定塩化水素/酢酸エチル溶液 (1.25 mL) を加え、生じた固体を酢酸エチル-ジエチルエーテルで粉砕、洗浄して、表題化合物を無色結晶 (0.762 g、収率 96%) として得た。

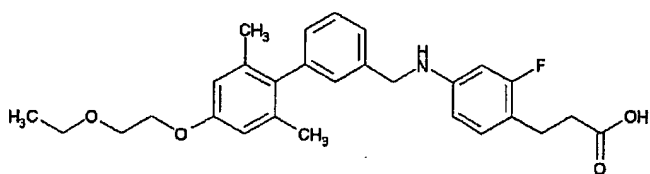
$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.24(3H, t,  $J=7.1$ Hz), 1.79(6H, s), 2.59-2.67(2H, m), 2.75-2.83(2H, m), 3.60(2H, q,  $J=7.0$ Hz), 3.78(2H, t,  $J=4.9$ Hz), 4.10(2H, t,  $J=4.9$ Hz), 4.50(2H, s), 6.61(2H, s), 6.84(1H, s), 7.01-7.09(3H, m), 7.14(2H, d,  $J=8.4$ Hz), 7.39(1H, t,  $J=7.6$ Hz), 7.54(1H, d,  $J=7.6$ Hz), 11.85(2H, br s)。

実施例 38 3-[4-([4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル)アミノ]-2-フルオロフェニル]プロパン酸エチル



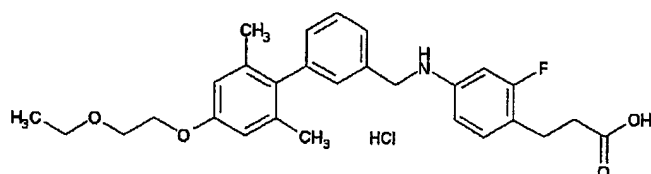
- 3-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチル (1.48 g、7.00 mmol)  
 5 および 4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルバルデヒド (2.09 g、7.00 mmol) のトルエン (15 mL) 溶液にモレキュラーシーブ (0.4 nm、ビーズ状、3.5 g) を加え、室温で 30 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をエタノール (20 mL) に溶解させ、10% パラジウム-炭素 (50% 含水晶、0.5 g) を加えて、水素雰囲気下  
 10 (風船圧)、室温で 12 時間攪拌した。触媒を濾別し、得られた濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5%~30% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (2.88 g、収率 83%) を無色油状物として得た。MS m/z 494 (MH<sup>+</sup>)。

- 実施例 39 3-[4-([4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル)アミノ]-2-フルオロフェニル]プロパン酸  
 15



- 3-[4-([4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル)アミノ]-2-フルオロフェニル]プロパン酸エチル (2.88 g、5.83 mmol) のエタノール (90 mL) およびテトラヒドロフラン (90 mL) 混合溶液に 2 M 水  
 20 酸化ナトリウム水溶液 (30 mL) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液に水を加え、10% クエン酸水溶液で弱酸性にして、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20%~80% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (2.70 g、収率 99%) を淡黄色油状物として得た。  
 25 MS m/z 466 (MH<sup>+</sup>)。

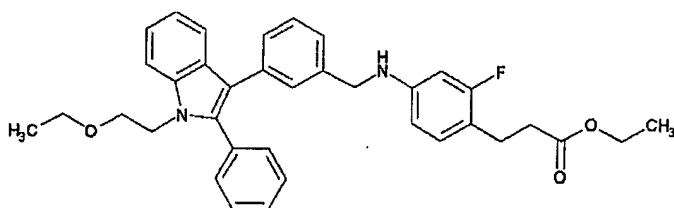
実施例 40 3-[4-({[4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸 塩酸塩



3-[4-({[4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸 (2.66 g、5.72 mmol) の酢酸エチル (15 mL) 溶液に 4 規定塩化水素/酢酸エチル溶液 (5 mL) を加え、生じた固体を酢酸エチル-ジエチルエーテルで粉砕、洗浄して、表題化合物を無色結晶 (2.78 g、収率 97%) として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.24(3H, t, J=7.0Hz), 1.83(6H, s), 2.65(2H, t, J=6.5Hz), 2.83(2H, t, J=6.5Hz), 3.61(2H, q, J=7.0Hz), 3.78(2H, t, J=4.8Hz), 4.11(2H, t, J=4.8Hz), 4.48(2H, s), 6.63(2H, s), 6.82(1H, d, J=9.8Hz), 6.89(1H, s), 6.94-7.01(1H, m), 7.02-7.12(2H, m), 7.41(1H, t, J=7.6Hz), 7.49-7.55(1H, m)。

実施例 41 3-[4-({3-[1-(2-エトキシエチル)-2-フェニル-1H-インドール-3-イル]ベンジル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸エチル

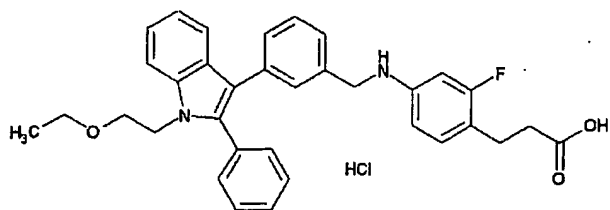


実施例 1 と同様にして、3-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチルおよび 3-[1-(2-エトキシエチル)-2-フェニル-1H-インドール-3-イル]ベンズアルデヒドから表題化合物を無色油状物として得た。収率 70%。

MS m/z 565 (MH<sup>+</sup>)。

実施例 42 3-[4-({3-[1-(2-エトキシエチル)-2-フェニル-1H-インドール-3-イル]ベンジル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸 塩酸塩

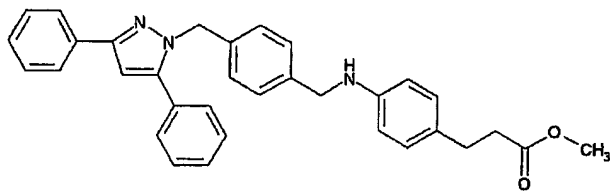




実施例 1 2 と同様にして、3-[4-({3-[1-(2-エトキシエチル)-2-フェニル-1H-インドール-3-イル]ベンジル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸エチルから表題化合物を淡黄色プリズム晶として得た。収率 93%。

- 5  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.09 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.64 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 2.86 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.33 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.61 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 4.20-4.30 (4H, m), 6.43-6.64 (2H, m), 7.01 (1H, t,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.10-7.40 (13H, m), 7.47 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.57 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ).

- 実施例 4 3 3-[4-({4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ベン  
10 ジル}アミノ)フェニル]プロパン酸メチル

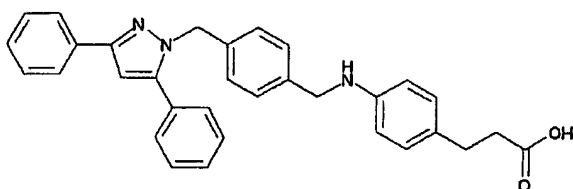


- 3-(4-[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ)フェニル]プロパン酸メチル (180 mg、0.5 mmol)、{4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]フェニル}メタノール (178 mg、0.5 mmol) およびトリフェニルホスフィン (262  
15 mg、1.0 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に室温でアゾジカルボン酸ジエチル (40% トルエン溶液、435 mg、1.0 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10%~80% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、黄色油状物を得た。この黄色油状物およびメルカプト酢酸 (100 mg、1.1 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に水酸  
20 化リチウム一水和物 (80 mg、1.9 mmol) を加え、室温で 14 時間攪拌した。反応混合物を 10% 炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を Presep Dehydration tube (和光純薬(株)製) を用いて乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10%~80% 酢酸エチル

／ヘキサン) で精製し、表題化合物 (120 mg、収率 48%、2 工程) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.56(2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 2.83(2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 3.65(3H, s), 3.96(1H, s), 4.26(2H, s), 5.38(2H, s), 6.52-6.58(2H, m), 6.66(1H, s), 6.99(2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.08(2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.24-7.45(10H, m), 7.84-7.89 (2H, m)。

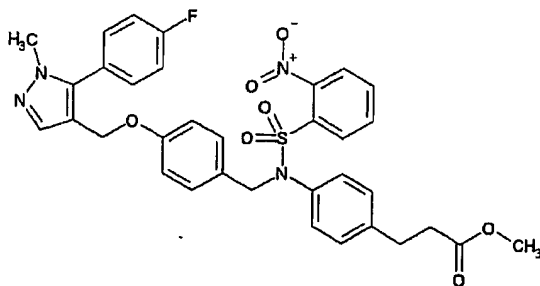
実施例 4 4 3-[4-((4-[ (3, 5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル) メチル] ベンジル) アミノ) フェニル] プロパン酸



10 3-[4-((4-[ (3, 5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル) メチル] ベンジル) アミノ) フェニル] プロパン酸メチル (100 mg、0.20 mmol) のメタノール (5 mL) およびテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、10% クエン酸水溶液で弱酸性にして、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を Presep Dehydration tube (和光純薬(株)製) を用いて乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20%~80% 酢酸エチル／ヘキサン) で精製し、表題化合物 (75 mg、収率 77%) を無色結晶として得た。

MS  $m/z$  488 ( $\text{MH}^+$ )。

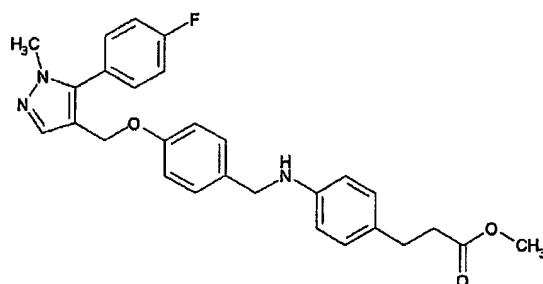
20 実施例 4 5 3-(4-((4-[ [5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル] メトキシ] ベンジル) [(2-ニトロフェニル) スルホニル] アミノ) フェニル) プロパン酸メチル



3-(4-{[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸メチル (182 mg、0.5 mmol)、(4-{[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]メトキシ}フェニル)メタノール (156 mg、0.5 mmol) およびトリフェニルホスフィン (262 mg、1.0 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に室温  
 5 でアゾジカルボン酸ジエチル (40% トルエン溶液、435 mg、1.0 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10%~80% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物を含む黄色油状物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.57(2H, t, J=7.7Hz), 2.88(2H, t, J=7.7Hz),  
 10 3.64(3H, s), 3.80(3H, s), 4.72(2H, s), 4.84(2H, s), 6.73-6.80(2H, m), 6.92-6.98(2H, m), 7.01-7.06(2H, m), 7.08-7.18(4H, m), 7.31-7.39(2H, m), 7.42-7.55(2H, m), 7.61-7.72(3H, m)。

実施例 4 6 3-{4-[(4-{[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]メトキシ}ベンジル)アミノ]フェニル}プロパン酸メチル



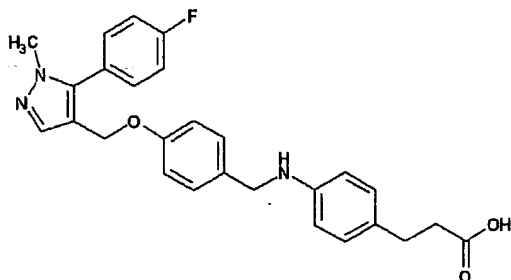
15

実施例 4 5 で得られた黄色油状物およびメルカプト酢酸 (100 mg、1.1 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に水酸化リチウム水和物 (80 mg、1.9 mmol) を加え、室温で 14 時間攪拌した。反応混合物を 10% 炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を Presep  
 20 Dehydration tube (和光純薬(株)製) を用いて乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10%~80% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (155 mg、収率 66%、2 工程) を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.57(2H, t, J=7.7Hz), 2.84(2H, t, J=7.7Hz),  
 3.66(3H, s), 3.81(3H, s), 3.89(1H, s), 4.22(2H, s), 4.76(2H, s),  
 25 6.57(2H, d, J=8.7Hz), 6.86(2H, d, J=8.7Hz), 7.00(2H, d, J=8.5Hz),

7.16(2H, t, J=8.7Hz), 7.22-7.30(2H, m), 7.38(2H, dd, J=8.9, 5.3Hz), 7.66(1H, s)。

実施例 47 3-{4-[(4-{[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]メトキシ}ベンジル)アミノ]フェニル}プロパン酸



5

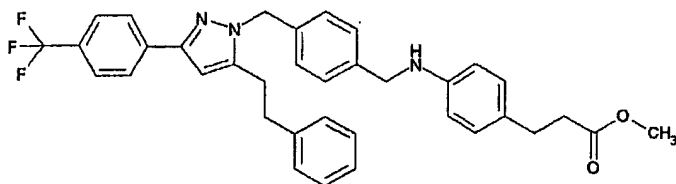
実施例 44と同様にして、3-{4-[(4-{[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]メトキシ}ベンジル)アミノ]フェニル}プロパン酸メチルから表題化合物 (90 mg、収率 66%) を黄色非晶性粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.62(2H, t, J=7.6Hz), 2.85(2H, t, J=7.6Hz),

10 3.80(3H, s), 4.23(2H, s), 4.76(2H, s), 6.53-6.61(2H, m), 6.83-6.90(2H, m), 7.01(2H, d, J=8.5Hz), 7.12-7.21(2H, m), 7.22-7.30(2H, m), 7.34-7.43(2H, m), 7.62(1H, s)。

実施例 48 3-(4-{[4-({5-(2-フェニルエチル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-1-イル}メチル)ベンジル]アミノ}フェニル)プロパン

15 酸メチル



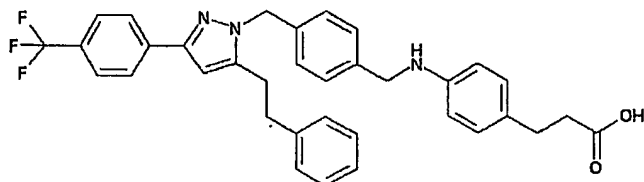
実施例 43と同様にして、[4-({5-(2-フェニルエチル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-1-イル}メチル)フェニル]メタノールから表題化合物 (110 mg、収率 40%、2 工程) を黄色油状物として得た。

20  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.55(2H, t, J=7.7Hz), 2.77-2.90(6H, m), 3.65(3H, s), 3.96(1H, br s), 4.27(2H, s), 5.25(2H, s), 6.46(1H, s), 6.53(2H,

d, J=8.5Hz), 6.97 (2H, d, J=8.5Hz), 7.04-7.13 (4H, m), 7.19-7.33 (5H, m), 7.63 (2H, d, J=8.1Hz), 7.91 (2H, d, J=8.1Hz)。

実施例 4 9 3-(4-{[4-({5-(2-フェニルエチル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-1-イル}メチル)ベンジル]アミノ}フェニル)プロパン

## 5 酸

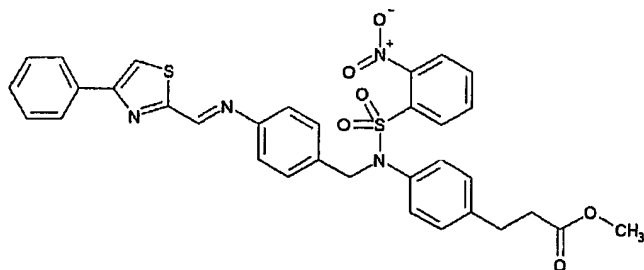


実施例 4 4 と同様にして、3-(4-{[4-({5-(2-フェニルエチル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-1-イル}メチル)ベンジル]アミノ}フェニル)プロパン酸メチルから表題化合物 (75 mg、収率 73%) を淡黄色結晶とし

## 10 て得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.59 (2H, t, J=7.7Hz), 2.77-2.89 (6H, m), 4.27 (2H, s), 5.25 (2H, s), 6.46 (1H, s), 6.53 (2H, d, J=8.5Hz), 6.98 (2H, d, J=8.5Hz), 7.03-7.13 (4H, m), 7.20-7.33 (5H, m), 7.63 (2H, d, J=8.3Hz), 7.90 (2H, d, J=7.9Hz)。

## 15 実施例 5 0 3-{4-[[ (2-ニトロフェニル)スルホニル] (4-{[(1E)-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)メチレン]アミノ}ベンジル)アミノ]フェニル}プロパン酸メチル



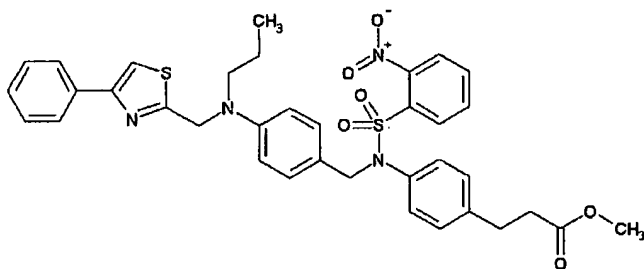
3-(4-{[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸メチル (364 mg、1.0 mmol)、(4-{[(1E)-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)メチレン]アミノ}フェニル)メタノール (297 mg、1.0 mmol) およびトリフェニルホスフィン (393 mg、1.5 mmol) のテトラヒドロフラン (4 mL) 溶液に室温でアゾ

ジカルボン酸ジエチル (40% トルエン溶液、660 mg、1.5 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5%~70% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物を含む黄色油状物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.57 (2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 2.88 (2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ),

5 3.64 (3H, s), 4.95 (2H, s), 6.95-7.09 (4H, m), 7.19-7.33 (5H, m), 7.35-7.58 (5H, m), 7.63-7.71 (3H, m), 7.94 (2H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ )。

実施例 5 1 3-[4-((2-ニトロフェニル)スルホニル){4-[[ (4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)メチル](プロピル)アミノ]ベンジル}アミノ)フェニル]プロパン酸メチル



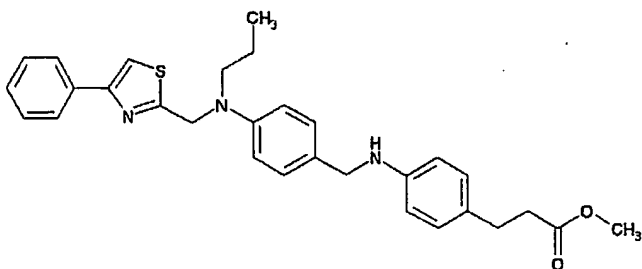
10

実施例 5 0 で得られた黄色油状物を 1,2-ジクロロエタン (20 mL) に溶解し、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (1.26 g、6.0 mmol) を室温で少量づつ加え、室温で 60 時間攪拌した。反応混合物にプロピオンアルデヒド (200 mg、3.0 mmol) を室温で加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を 10% 炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を Presep Dehydration tube (和光純薬(株)製) を用いて乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5%~70% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (549 mg、収率 80%、2 工程) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.96 (3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.63-1.78 (2H, m), 2.56 (2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 2.87 (2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 3.34-3.45 (2H, m), 3.64 (3H, s), 4.78 (2H, s), 4.79 (2H, s), 6.63 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 6.91-7.06 (6H, m), 7.29-7.35 (1H, m), 7.34-7.37 (1H, m), 7.38-7.56 (4H, m), 7.60-7.66 (2H, m), 7.85-7.90 (2H, m)。

実施例 5 2 3-[4-((4-[[ (4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)メチル](プロピル)アミノ]ベンジル)アミノ)フェニル]プロパン酸メチル

25



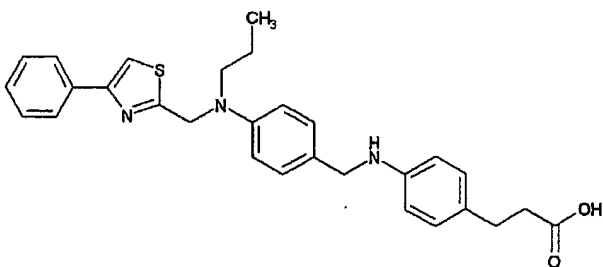
実施例 4 6 と同様にして、3-[4-([(2-ニトロフェニル)スルホニル]{4-[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)メチル](プロピル)アミノ}ベンジル)アミノ]フェニル]プロパン酸メチルから表題化合物 (270 mg、収率 68%) を黄色油状物

5 として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.98 (3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.69–1.80 (2H, m), 2.56 (2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 2.83 (2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 3.40–3.48 (2H, m), 3.66 (3H, s), 3.90 (1H, br s), 4.16 (2H, s), 4.82 (2H, s), 6.75 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.00 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.21 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.32–7.47 (6H, m), 7.85–

10 7.91 (2H, m)。

実施例 5 3 3-[4-({4-[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)メチル](プロピル)アミノ}ベンジル)アミノ)フェニル]プロパン酸



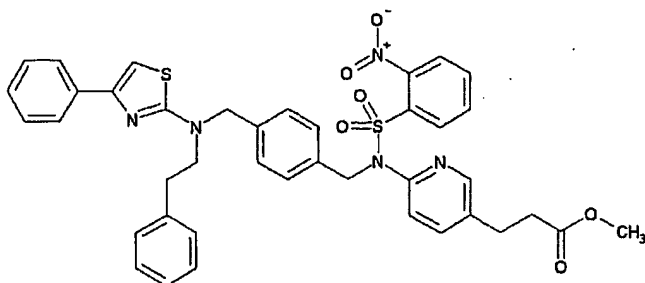
実施例 4 4 と同様にして、3-[4-({4-[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)メチル](プロピル)アミノ}ベンジル)アミノ)フェニル]プロパン酸メチルから表題化合物 (121 mg、収率 54%) を黄色油状物として得た。

15

MS  $m/z$  486 ( $\text{MH}^+$ )。

実施例 5 4 3-{6-[(2-ニトロフェニル)スルホニル](4-{[(2-フェニルエチル)(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル}ベンジル)アミノ]ピリジン-3-イル}プロパン酸メチル

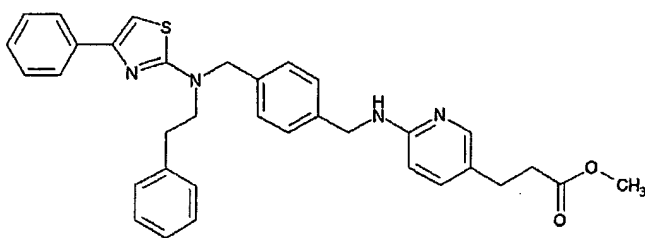
20



実施例 9 と同様にして、3-(6-[[ (2-ニトロフェニル) スルホニル] アミノ} ピリジン-3-イル) プロパン酸メチルおよび (4-[[ (2-フェニルエチル) (4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル) アミノ] メチル} フェニル) メタノールから表題化合物を  
5 橙色油状物として得た。

MS  $m/z$  748 ( $MH^+$ )。

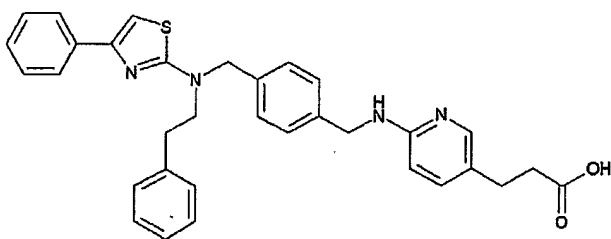
実施例 55 3-{6-[(4-[[ (2-フェニルエチル) (4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル) アミノ] メチル} ベンジル) アミノ] ピリジン-3-イル} プロパン酸メチル



10 実施例 10 と同様にして、3-{6-[[ (2-ニトロフェニル) スルホニル] (4-[[ (2-フェニルエチル) (4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル) アミノ] メチル} ベンジル) アミノ] ピリジン-3-イル} プロパン酸メチルから表題化合物を淡黄色油状物として得た。収率 13% (2 工程)。

MS  $m/z$  563 ( $MH^+$ )。

15 実施例 56 3-{6-[(4-[[ (2-フェニルエチル) (4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル) アミノ] メチル} ベンジル) アミノ] ピリジン-3-イル} プロパン酸

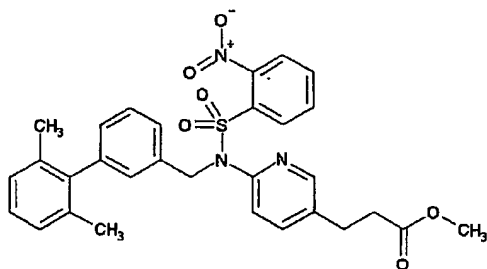




実施例 6 と同様にして、3-{6-[(4-{[(2-フェニルエチル) (4-フェニル-1, 3-チアゾール-2-イル) アミノ] メチル} ベンジル) アミノ] ピリジン-3-イル} プロパン酸メチルから表題化合物を淡黄色油状物として得た。収率 82%。

MS  $m/z$  549 ( $MH^+$ )。

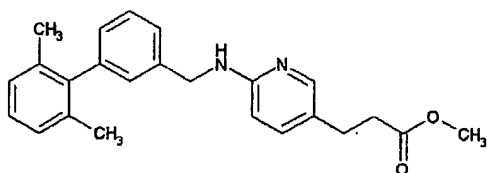
- 5 実施例 5 7 3-(6-{[(2', 6'-ジメチルビフェニル-3-イル) メチル] [(2-ニトロフェニル) スルホニル] アミノ} ピリジン-3-イル) プロパン酸メチル



実施例 9 と同様にして、3-(6-{[(2-ニトロフェニル) スルホニル] アミノ} ピリジン-3-イル) プロパン酸メチルおよび (2', 6'-ジメチルビフェニル-3-イル) メタノールから表題化合物を白色粉末として得た。収率 44%。

MS  $m/z$  560 ( $MH^+$ )。

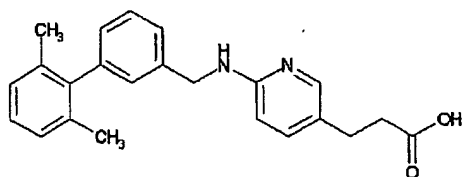
- 10 実施例 5 8 3-(6-{[(2', 6'-ジメチルビフェニル-3-イル) メチル] アミノ} ピリジン-3-イル) プロパン酸メチル



- 15 実施例 1 0 と同様にして、3-(6-{[(2', 6'-ジメチルビフェニル-3-イル) メチル] [(2-ニトロフェニル) スルホニル] アミノ} ピリジン-3-イル) プロパン酸メチルから表題化合物を淡黄色油状物として得た。収率 15%。

MS  $m/z$  375 ( $MH^+$ )。

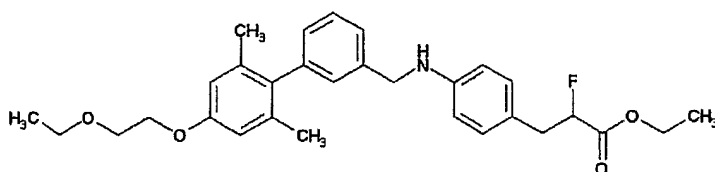
- 20 実施例 5 9 3-(6-{[(2', 6'-ジメチルビフェニル-3-イル) メチル] アミノ} ピリジン-3-イル) プロパン酸



- 3-(6-((2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル)アミノ}ピリジン-3-イル)プロパン酸メチル (0.170 g、0.45 mmol) のメタノール (3 mL) およびテトラヒドロフラン (5 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) を
- 5 加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液に水を加え、1 M 塩酸で中性にして、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を分取 HPLC で精製して、表題化合物 (0.017 g、収率 10%) を無色油状物として得た。

MS  $m/z$  361 ( $MH^+$ )。

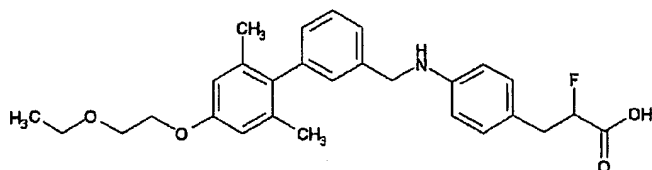
- 10 実施例 60 3-[4-((4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル)アミノ]フェニル]-2-フルオロプロパン酸エチル



- 3-(4-アミノフェニル)-2-フルオロプロパン酸エチル (400 mg、1.89 mmol) および 4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルバルデヒド (434 mg、1.45 mmol) のトルエン (25 mL) 溶液にモレキュラーシーブ (0.4 nm、ビーズ状、1.6 g) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフラン (20 mL) およびエタノール (20 mL) に溶解させ、10% パラジウム-炭素 (50% 含水品、0.40 g) を加えて水素雰囲気下 (風船圧)、室温で 3 時間攪拌した。触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5%~40% ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (320 mg、収率 45%) を無色油状物として得た。

MS  $m/z$  494 ( $MH^+$ )。

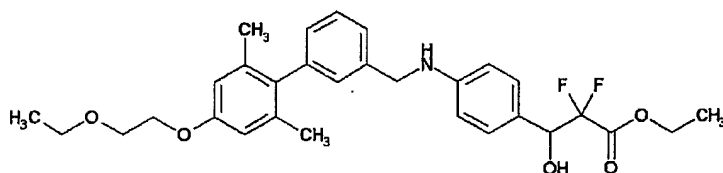
実施例 6 1 3-[4-({[4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)フェニル]-2-フルオロプロパン酸



実施例 6 と同様にして、3-[4-({[4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチル  
5 ビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)フェニル]-2-フルオロプロパン酸エチルから表題化合物を無色結晶として得た。収率 69%。

MS  $m/z$  466 ( $MH^+$ )。

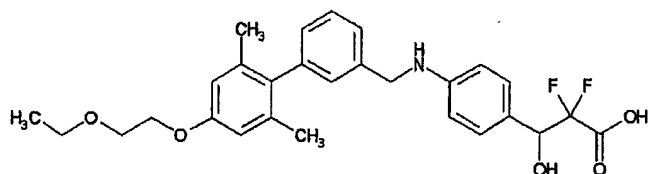
実施例 6 2 3-[4-({[4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)フェニル]-2,2-ジフルオロ-3-ヒドロキシプロパン酸エ  
10 チル



実施例 6 0 と同様にして、4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェ  
ニル-3-カルバルデヒドと 3-(4-アミノフェニル)-2,2-ジフルオロ-3-ヒドロキ  
シプロパン酸エチルから表題化合物を無色結晶として得た。収率 67%。

15 MS  $m/z$  528 ( $MH^+$ )。

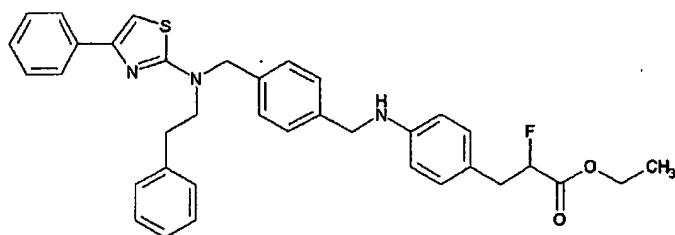
実施例 6 3 3-[4-({[4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)フェニル]-2,2-ジフルオロ-3-ヒドロキシプロパン酸



実施例 6 と同様にして、3-[4-({[4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチル  
ビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)フェニル]-2,2-ジフルオロ-3-ヒドロキシプ  
ロパン酸エチルから表題化合物を無色結晶として得た。収率 51%。

MS m/z 500 (MH<sup>+</sup>)。

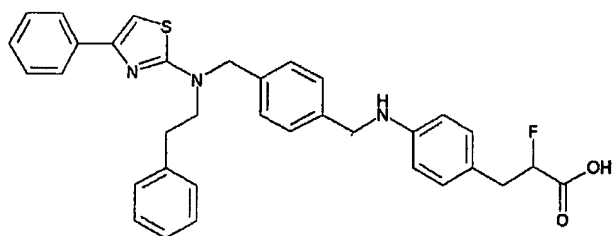
- 5 実施例 6 4 2-フルオロ-3-{4-[4-{{(2-フェニルエチル) (4-フェニル-1,3-チ  
アゾール-2-イル) アミノ}メチル}ベンジル)アミノ]フェニル}プロパン酸エチル



実施例 6 0 と同様にして、4-{{(2-フェニルエチル) (4-フェニル-1,3-チアゾ  
ール-2-イル) アミノ}メチル}ベンズアルデヒドと 3-(4-アミノフェニル)-2-フ  
10 ルオロプロパン酸エチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 27%。

MS m/z 594 (MH<sup>+</sup>)。

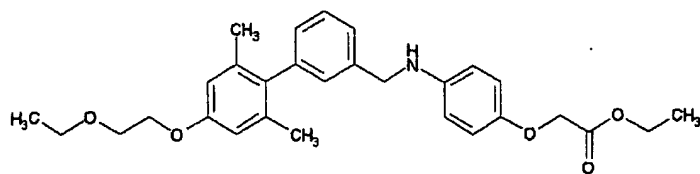
実施例 6 5 2-フルオロ-3-{4-[4-{{(2-フェニルエチル) (4-フェニル-1,3-チ  
アゾール-2-イル) アミノ}メチル}ベンジル)アミノ]フェニル}プロパン酸



- 15 実施例 6 と同様にして、2-フルオロ-3-{4-[4-{{(2-フェニルエチル) (4-フェ  
ニル-1,3-チアゾール-2-イル) アミノ}メチル}ベンジル)アミノ]フェニル}プロ  
パン酸エチルから表題化合物を無色結晶として得た。収率 65%。

MS m/z 566 (MH<sup>+</sup>)。

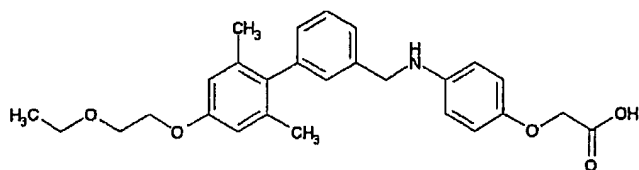
- 実施例 6 6 [4-({[4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-  
20 イル]メチル}アミノ)フェノキシ]酢酸エチル



実施例 38 と同様にして、(4-アミノフェノキシ)酢酸エチルと 4'-((2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルバルデヒドから表題化合物を無色油状物として得た。収率 83%。

5 MS m/z 478 (MH<sup>+</sup>)。

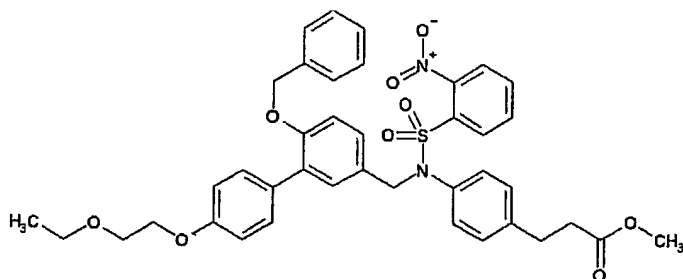
実施例 67 [4-({[4'-((2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)フェノキシ]酢酸



[4-({[4'-((2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)フェノキシ]酢酸エチル (0.37 g, 0.77 mmol) のメタノール (10 mL) およびテトラヒドロフラン (10 mL) 混合溶液に水酸化カリウム (0.26 g, 3.94 mmol) の水溶液 (5 mL) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液に水を加え、10% クエン酸水溶液で弱酸性にして、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた結晶をジエチルエーテル-ヘキサンで洗浄し、表題化合物を無色プリズム晶として得た。収率 91%。

15 MS m/z 450 (MH<sup>+</sup>)。

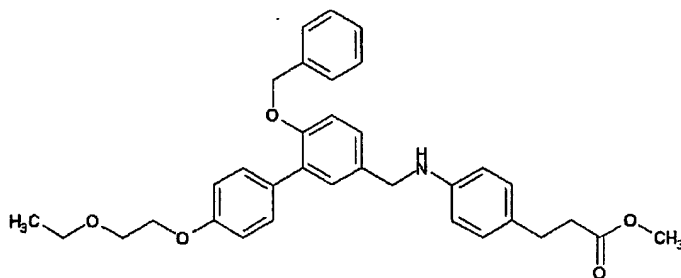
実施例 68 3-(4-({[6-(ベンジルオキシ)-4'-((2-エトキシエトキシ)ビフェニル-3-イル]メチル}[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸メチル



実施例 9 と同様にして、[6-(ベンジルオキシ)-4'-(2-エトキシエトキシ)ビフェニル-3-イル]メタノールと 3-(4-([6-(ベンジルオキシ)-4'-(2-エトキシエトキシ)ビフェニル-3-イル]メチル)アミノ)フェニル)プロパン酸メチルから表題化合物を淡黄色針状晶として得た。収率 100%。

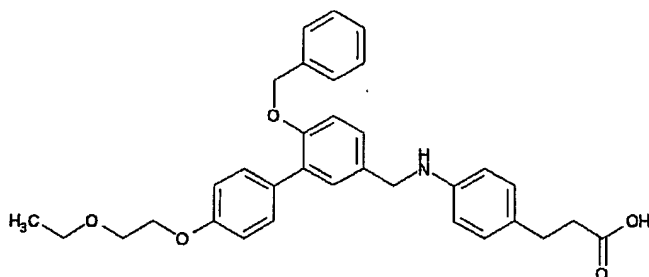
5 MS (APCI-):  $m/z$  723 (M-H)。

実施例 6 9 3-[4-([6-(ベンジルオキシ)-4'-(2-エトキシエトキシ)ビフェニル-3-イル]メチル)アミノ)フェニル]プロパン酸メチル



10 実施例 1 0 と同様にして、3-(4-([6-(ベンジルオキシ)-4'-(2-エトキシエトキシ)ビフェニル-3-イル]メチル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ)フェニル)プロパン酸メチルから表題化合物を淡黄色油状物として得た。収率 76%。  
MS  $m/z$  540 ( $MH^+$ )。

実施例 7 0 3-[4-([6-(ベンジルオキシ)-4'-(2-エトキシエトキシ)ビフェニル-3-イル]メチル)アミノ)フェニル]プロパン酸

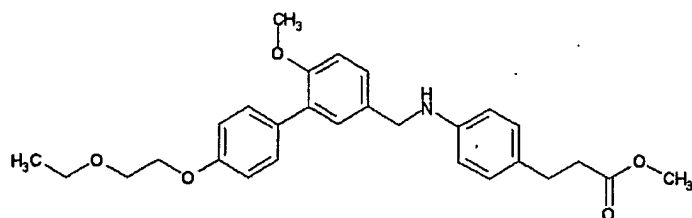


15

実施例 6 7 と同様にして、3-[4-([6-(ベンジルオキシ)-4'-(2-エトキシエトキシ)ビフェニル-3-イル]メチル)アミノ)フェニル]プロパン酸メチルから表題化合物を淡黄色針状晶として得た。収率 96%。

MS  $m/z$  526 ( $MH^+$ )。

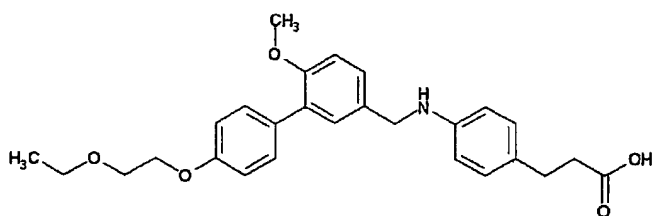
20 実施例 7 1 3-[4-([4'-(2-エトキシエトキシ)-6-メトキシビフェニル-3-イル]メチル)アミノ)フェニル]プロパン酸メチル



実施例 38 と同様にして、3-(4-アミノフェニル)プロパン酸メチルと 4'-(2-エトキシエトキシ)-6-メトキシビフェニル-3-カルバルデヒドから表題化合物を淡桃色油状物として得た。収率 62%。

5 MS m/z 464 (MH<sup>+</sup>)。

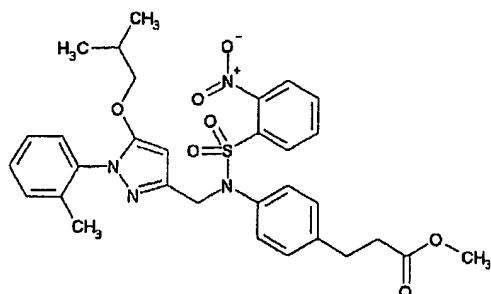
実施例 72 3-[4-({[4'-(2-エトキシエトキシ)-6-メトキシビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)フェニル]プロパン酸



実施例 67 と同様にして、3-[4-({[4'-(2-エトキシエトキシ)-6-メトキシビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)フェニル]プロパン酸メチルから表題化合物を淡黄色針状晶として得た。収率 76%。

MS m/z 450 (MH<sup>+</sup>)。

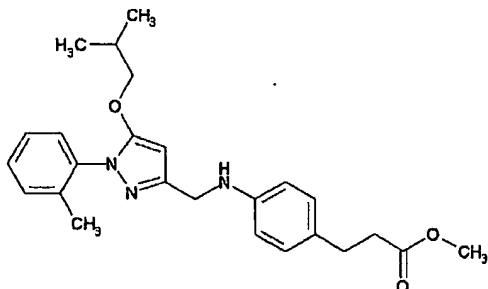
実施例 73 3-(4-({[5-イソプロトキシ-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]メチル}[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ)フェニル)プロパン酸メチル



実施例 9 と同様にして、[5-イソプロトキシ-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]メタノールおよび 3-(4-({[2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ)フェニル)プロパン酸メチルから表題化合物を黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.89(6H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 1.88(3H, s), 1.98(1H, m), 2.56(2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 2.89(2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 3.65(3H, s), 3.80(2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.87(2H, s), 5.82(1H, s), 7.00-7.32(8H, m), 7.50(1H, m), 7.57-7.72(3H, s)。

- 5 実施例 7 4 3-[4-([5-イソプロトキシ-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]メチル)アミノ)フェニル]プロパン酸メチル

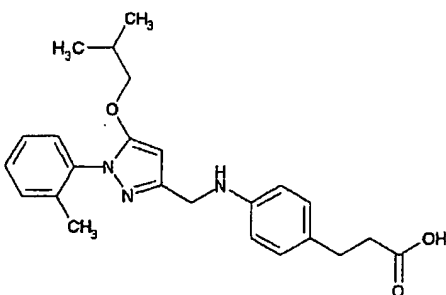


実施例 10 と同様にして、3-(4-([5-イソプロトキシ-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]メチル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ)フェニル)プロパン酸メチルから表題化合物を黄色油状物として得た。

- 10

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.88(6H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.98(1H, m), 2.16(3H, s), 2.58(2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 2.85(2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 3.66(3H, s), 3.77(2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.28(2H, s), 5.60(1H, s), 6.41(1H, s), 6.66(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.02(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.20-7.35(3H, m), 8.02(1H, s)。

- 15 実施例 7 5 3-[4-([5-イソプロトキシ-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]メチル)アミノ)フェニル]プロパン酸



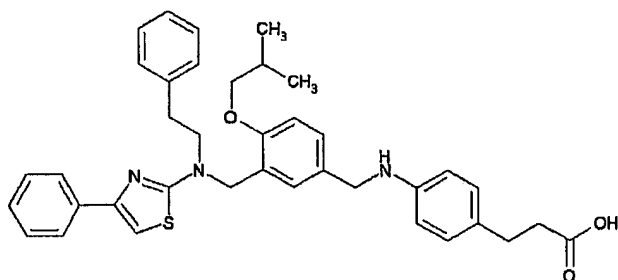
実施例 6 と同様にして、3-[4-([5-イソプロトキシ-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]メチル)アミノ)フェニル]プロパン酸メチルから表題化合物を淡黄色油状物として得た。(収率 77%、3 工程)。

- 20

MS (APCI-): 406 (M-H)。



実施例 76 3-{4-[(4-イソブトキシ-3-[(2-フェニルエチル)(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル}ベンジル)アミノ]フェニル}プロパン酸



[工程 1] 3-(4-{[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン

- 5 酸メチル (0.42 g、1.15 mmol)、(4-イソブトキシ-3-[(2-フェニルエチル)(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル}フェニル)メタノール (0.54 g、1.15 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.60 g、2.30 mmol) およびテトラヒドロフラン (20 mL) の混合物に、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (40% トルエン溶液、1.04 mL、2.30 mmol) を加え、室温にて 3 時間攪拌した。
- 10 反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10/1~1/1) にて精製し、黄色油状の 3-(4-{(4-イソブトキシ-3-[(2-フェニルエチル)(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル}ベンジル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸メチルを得た。
- 15 [工程 2] 本品およびメルカプト酢酸 (0.24 mL、3.45 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド溶液 (10 mL) に水酸化リチウム一水和物 (0.29 g、6.90 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水および飽和食塩水にて洗浄、乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10/1~2/1) にて精製し、淡黄色
- 20 油状の 3-{4-[(4-イソブトキシ-3-[(2-フェニルエチル)(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル}ベンジル)アミノ]フェニル}プロパン酸メチルを得た。

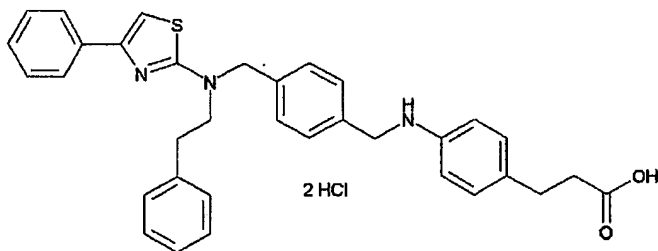
[工程 3] 本品、メタノール (5 mL) およびテトラヒドロフラン (10 mL) の混合物に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.3 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌

25 した。反応液を酢酸エチルで希釈し、1 規定塩酸にて中和した後、飽和食塩水

で洗浄、乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=10/1～1/1）にて精製し、無色結晶の表題化合物（0.38 g、収率 54%）を得た。

MS (APCI-) : 618 (M-H)。

- 5 実施例 77 3-{4-[4-{[(2-フェニルエチル)(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル}ベンジル)アミノ]フェニル}プロパン酸 二塩酸塩

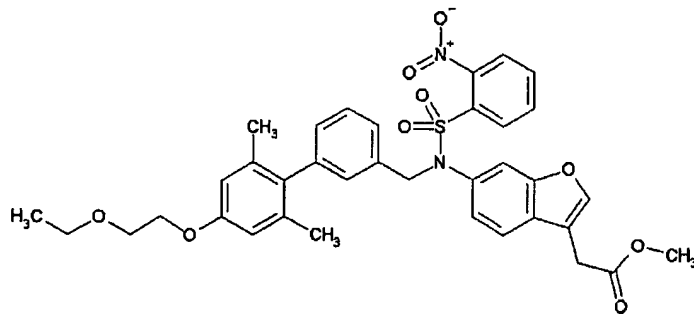


実施例 12 と同様にして、3-{4-[4-{[(2-フェニルエチル)(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル}ベンジル)アミノ]フェニル}プロパン酸

- 10 メチルから表題化合物を無色粉末として得た。収率 81%。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.39(2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.65(2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.94(2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 3.68(2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 4.24(2H, s), 4.68(2H, s), 6.33-6.45(2H, m), 6.95(1H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.15-7.44(13H, m), 7.83-7.90(2H, m)。

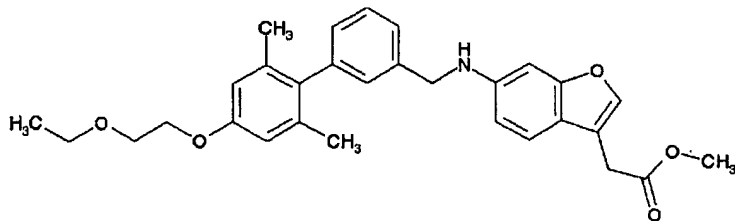
- 15 実施例 78 (6-{[4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ)-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチル



実施例 9 と同様にして、(6-{{(2-ニトロフェニル)スルホニル}アミノ}-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルおよび [4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチルから表題化合物を茶色油状物として得た。

MS  $m/z$  673 ( $MH^+$ )。

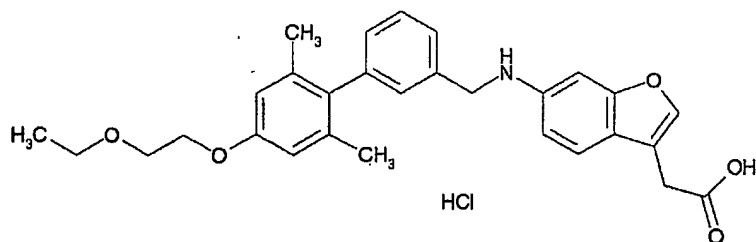
- 5 実施例 7 9 [6-{{[4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}アミノ}-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル



実施例 10 と同様にして、(6-{{[4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルから表題化合物を茶色油状物として得た。収率 76% (2 工程)。

MS  $m/z$  488 ( $MH^+$ )。

- 10 実施例 8 0 [6-{{[4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}アミノ}-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸 塩酸塩

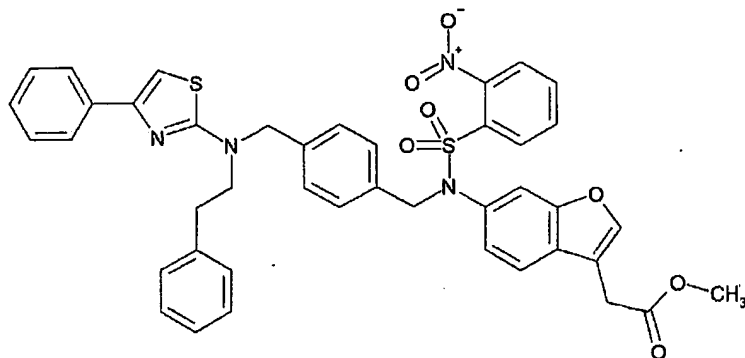


15

実施例 12 と同様にして、[6-{{[4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}アミノ}-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルから表題化合物を淡灰色結晶として得た。収率 29%。

- 20  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.23(3H, t,  $J=6.9$ Hz), 1.66(6H, s), 3.53-3.64(4H, m), 3.77(2H, t,  $J=4.8$ Hz), 4.08(2H, t,  $J=4.8$ Hz), 4.53(2H, s), 6.56(2H, s), 6.71(1H, s), 7.03(1H, d,  $J=7.6$ Hz), 7.09(1H, d,  $J=8.3$ Hz), 7.23(1H, d,  $J=8.3$ Hz), 7.31(1H, s), 7.37(1H, t,  $J=7.6$ Hz), 7.52(1H, s), 7.54-7.61(1H, d,  $J=7.9$ Hz), 11.77(1H, s)。

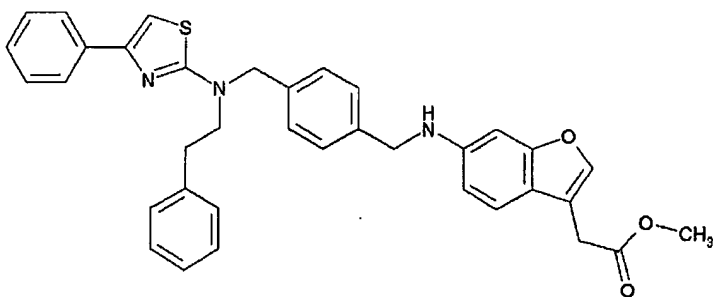
実施例 8 1 {6-[[ (2-ニトロフェニル) スルホニル] (4-{[(2-フェニルエチル) (4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル) アミノ] メチル} ベンジル) アミノ]-1-ベンゾフラン-3-イル} 酢酸メチル



- 5 実施例 9 と同様にして、(6-{[(2-ニトロフェニル) スルホニル] アミノ}-1-ベンゾフラン-3-イル) 酢酸メチルおよび (4-{[(2-フェニルエチル) (4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル) アミノ] メチル} フェニル) メタノールから表題化合物を茶色油状物として得た。

MS  $m/z$  773 ( $MH^+$ )。

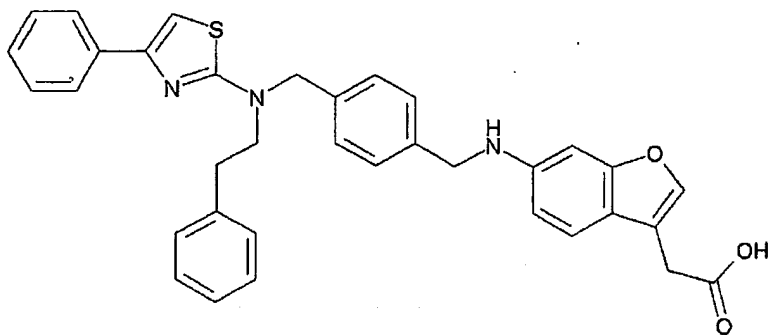
- 10 実施例 8 2 {6-[(4-{[(2-フェニルエチル) (4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル) アミノ] メチル} ベンジル) アミノ]-1-ベンゾフラン-3-イル} 酢酸メチル



- 実施例 10 と同様にして、{6-[[ (2-ニトロフェニル) スルホニル] (4-{[(2-フェニルエチル) (4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル) アミノ] メチル} ベンジル) アミノ]-1-ベンゾフラン-3-イル} 酢酸メチルから表題化合物を茶色油状物として得た。収率 82% (2 工程)。

MS  $m/z$  588 ( $MH^+$ )。

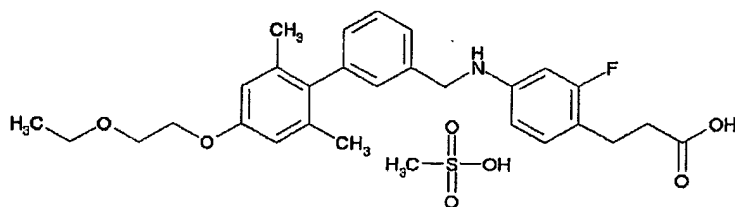
実施例 8 3 {6-[(4-{[(2-フェニルエチル) (4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル) アミノ] メチル} ベンジル) アミノ]-1-ベンゾフラン-3-イル} 酢酸



実施例 2 と同様にして、{6-[(4-{(2-フェニルエチル) (4-フェニル-1, 3-チアゾール-2-イル) アミノ}メチル)ベンジル)アミノ]-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルから表題化合物を淡黄色プリズム晶として得た。収率 37% (ヘキサン-5 酢酸エチルから再結晶)。

MS  $m/z$  574 ( $MH^+$ )。

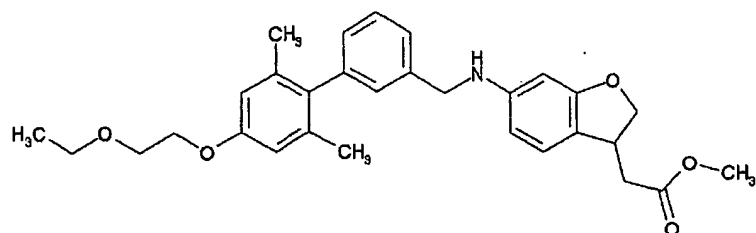
実施例 8 4 3-[4-({[4'-(2-エトキシエトキシ)-2', 6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸 メタンスルホン酸塩



10 3-[4-({[4'-(2-エトキシエトキシ)-2', 6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸 (0.372 g, 0.800 mmol) のジエチルエーテル (5 mL) 溶液にメタンスルホン酸 (0.0519 mL, 0.800 mmol) を加え、生じた結晶を酢酸エチル-ジエチルエーテルで洗浄して、表題化合物を無色結晶 (0.402 g、収率 90%) として得た。

15  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.25 (3H, t,  $J=7.0$ Hz), 1.82 (6H, s), 2.61 (2H, t,  $J=6.7$ Hz), 2.77 (3H, s), 2.83 (2H, t,  $J=6.7$ Hz), 3.61 (2H, q,  $J=7.0$ Hz), 3.79 (2H, t,  $J=4.8$ Hz), 4.11 (2H, t,  $J=4.8$ Hz), 4.51 (2H, s), 6.63 (2H, s), 6.80-6.90 (2H, m), 6.98-7.04 (1H, m), 7.07-7.16 (2H, m), 7.35-7.43 (2H, m), 10.97 (1H, br s)。

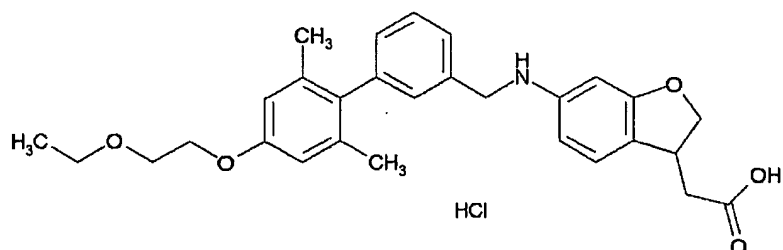
20 実施例 8 5 [6-({[4'-(2-エトキシエトキシ)-2', 6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル



参考例 21 と同様にして、[6-([4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチル  
 ビフェニル-3-イル]メチル)アミノ)-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルから表  
 題化合物を無色油状物として得た。収率 66%。

5 MS m/z 490 (MH<sup>+</sup>)。

実施例 86 [6-([4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-  
 イル]メチル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸 塩酸塩

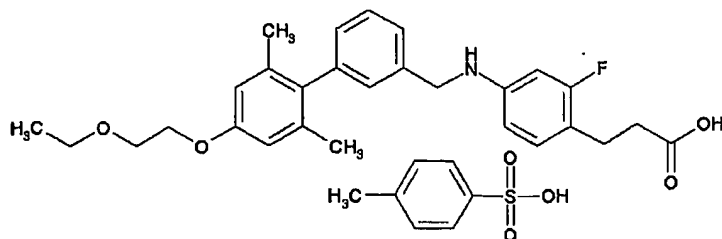


10 実施例 12 と同様にして、[6-([4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチル  
 ビフェニル-3-イル]メチル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢  
 酸メチルから表題化合物を無色結晶として得た。収率 85%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.25(3H, t, J=7.1Hz), 1.81(6H, s), 2.44-2.55(1H,  
 m), 2.59-2.69(1H, m), 3.58-3.75(3H, m), 3.79(2H, t, J=6.1Hz),  
 4.10(2H, t, J=6.1Hz), 4.23(1H, dd, J=9.2, 6.5Hz), 4.46(2H, s),  
 15 4.64(1H, t, J=9.2Hz), 6.61(2H, s), 6.68(1H, d, J=1.3Hz), 6.75-  
 6.83(2H, m), 7.00(1H, d, J=7.9Hz), 7.07(1H, d, J=7.7Hz), 7.39(1H, t,  
 J=7.7Hz), 7.60(1H, d, J=7.0Hz), 11.70(1H, br s)。

mp 140 °C。

20 実施例 87 3-[4-([4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-  
 3-イル]メチル)アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸 p-トルエンスルホン  
 酸塩



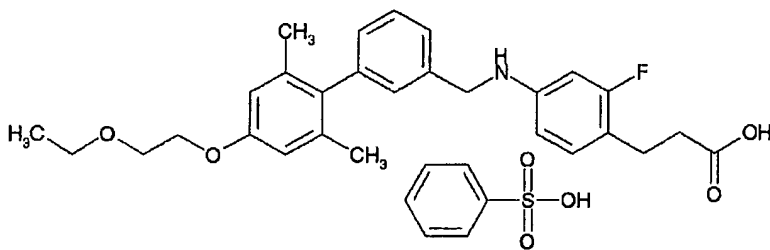
3-[4-({[4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸 (0.372 g、0.800 mmol) のジエチルエーテル (5 mL) 溶液に p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.152 g、

- 5 0.800 mmol) の酢酸エチル (5 mL) 溶液を加え、生じた結晶を酢酸エチル-ジエチルエーテルで洗浄して、表題化合物を無色結晶 (0.456 g、収率 89%) として得た。

- <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.25 (3H, t, J=7.1Hz), 1.75 (6H, s), 2.38 (3H, s), 2.63 (2H, t, J=6.5Hz), 2.81 (2H, t, J=6.5Hz), 3.61 (2H, q, J=7.0Hz), 3.79 (2H, t, J=5.1Hz), 4.11 (2H, t, J=5.1Hz), 4.47 (2H, s), 6.61 (2H, s), 6.71-6.78 (2H, m), 6.98-7.10 (3H, m), 7.15 (2H, d, J=8.0Hz), 7.23-7.32 (2H, m), 7.71 (2H, d, J=8.0Hz), 11.05 (1H, br s)。

実施例 8 8 3-[4-({[4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸 ベンゼンスルホン酸

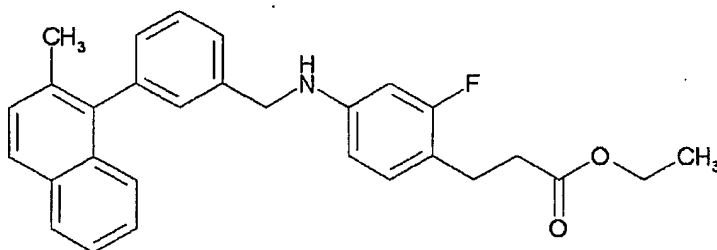
- 15 塩



- 3-[4-({[4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸 (0.372 g、0.800 mmol) のジエチルエーテル (5 mL) 溶液にベンゼンスルホン酸一水和物 (0.141 g、0.800 mmol) の酢酸エチル (3 mL) 溶液を加え、生じた結晶を酢酸エチル-ジエチルエーテルで洗浄して、表題化合物を無色結晶 (0.474 g、収率 95%) として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.25(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.75(6H, s), 2.64(2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 2.82(2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 3.61(2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.79(2H, t,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 4.11(2H, t,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 4.47(2H, s), 6.60(2H, s), 6.72-6.79(2H, m), 6.97-7.10(3H, m), 7.23-7.46(5H, m), 7.79-7.85(2H, m), 11.06(1H, br s)。

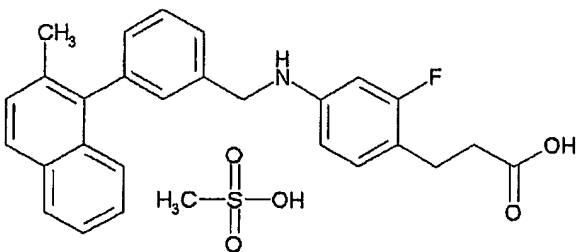
実施例 89 3-(2-フルオロ-4-{{3-(2-メチル-1-ナフチル)ベンジル}アミノ}フェニル)プロパン酸エチル



実施例 38 と同様にして、3-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチルおよび 3-(2-メチル-1-ナフチル)ベンズアルデヒドから表題化合物を淡黄色油状物として得た。収率 87%。

MS  $m/z$  442 ( $\text{MH}^+$ )。

実施例 90 3-(2-フルオロ-4-{{3-(2-メチル-1-ナフチル)ベンジル}アミノ}フェニル)プロパン酸 メタンスルホン酸塩

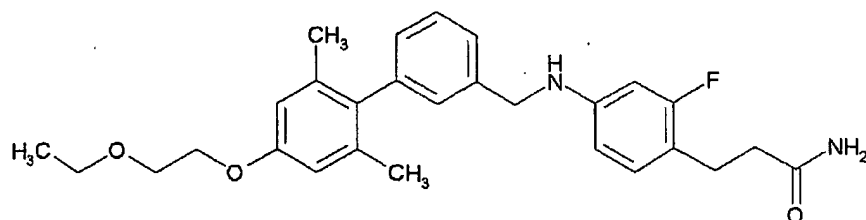


実施例 4 および実施例 84 と同様にして、3-(2-フルオロ-4-{{3-(2-メチル-1-ナフチル)ベンジル}アミノ}フェニル)プロパン酸エチルから表題化合物を淡黄色粘稠性油状物として得た。収率 91%。

MS  $m/z$  414 ( $\text{MH}^+$ 、フリー体として)。

実施例 91 3-[4-({[4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパンアミド

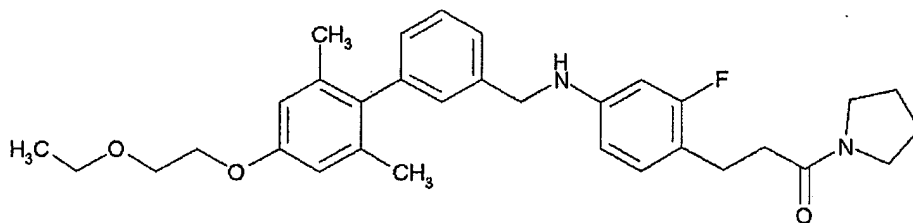




- 3-[4-([4'-((2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸 (0.251 g, 0.500 mmol)、7 M アンモニア/メタノール (0.4 mL, 2.80 mmol) 溶液、1-エチル-3-(3-アミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩 (2.88 g, 1.50 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.230 g, 1.50 mmol)、1,8-ジアザビスクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (0.448 mL, 3.00 mmol)、およびトリエチルアミン (0.502 mL, 3.60 mmol) のアセトニトリル (3 mL) 溶液を室温で 24 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗
- 10 浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (50% 酢酸エチル/ヘキサン~酢酸エチル) で精製して、表題化合物 (0.206 g、収率 89%) を無色油状物として得た。

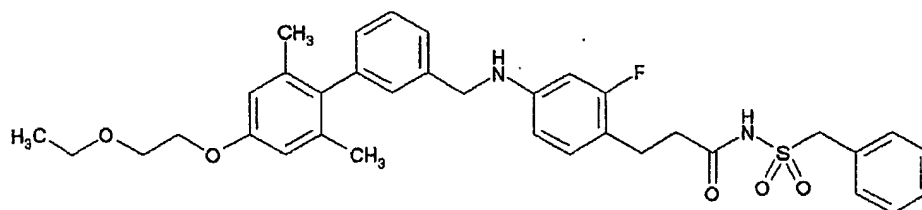
MS m/z 465 (MH<sup>+</sup>)。

- 実施例 9 2 N-([4'-((2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル]-3-フルオロ-4-[3-オキソ-3-(1-ピロリジニル)プロピル]アニリン
- 15



- 実施例 9 1 と同様にして、3-[4-([4'-((2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸およびピロリジンから表題化合物を黄色油状物として得た。収率 93%。
- 20 MS m/z 519 (MH<sup>+</sup>)。

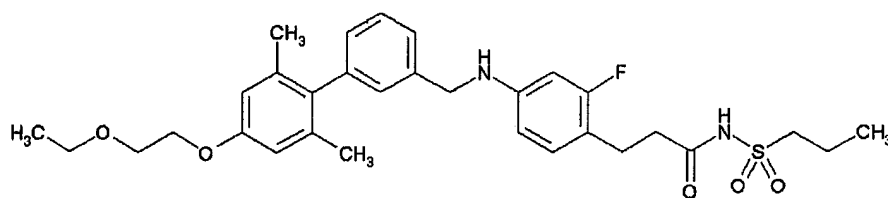
実施例 9 3 N-(ベンジルスルホニル)-3-[4-([4'-((2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパンアミド



- 3-[4-({[4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸 (0.186 g、0.400 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に 1,1'-カルボニルジイミダゾール (97.3 mg、0.600 mmol) を加え、窒素雰囲気下、1 時間加熱還流した。反応液を冷却後、1-フェニルメタンスルホンアミド (91.5 mg、0.480 mmol) および 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (0.0897 mL、0.600 mmol) を加え、窒素雰囲気下、室温で 24 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に 10% クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20%~60% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、表題化合物 (0.189 g、収率 76%) を無色油状物として得た。

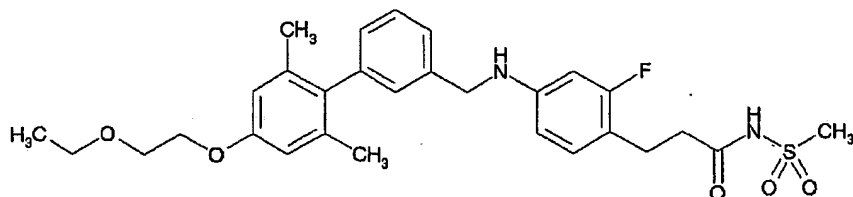
MS  $m/z$  619 ( $MH^+$ )。

- 実施例 9 4 3-[4-({[4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)-2-フルオロフェニル]-N-(プロピルスルホニル)プロパンアミド



- 実施例 9 3 と同様にして、3-[4-({[4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸とプロパン-1-スルホンアミドから表題化合物を無色油状物として得た。収率 43%。  
MS  $m/z$  571 ( $MH^+$ )。

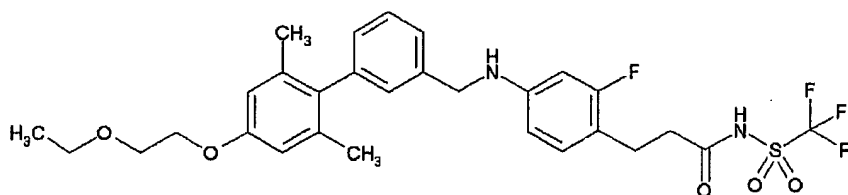
実施例 9 5 3-[4-([4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル)アミノ)-2-フルオロフェニル]-N-(メチルスルホニル)プロパンアミド



- 5 実施例 9 3 と同様にして、3-[4-([4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル)アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸とメタンスルホンアミドから表題化合物を無色油状物として得た。収率 85%。

MS m/z 543 (MH<sup>+</sup>)。

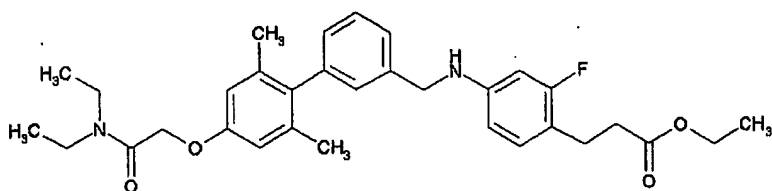
- 10 実施例 9 6 3-[4-([4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル)アミノ)-2-フルオロフェニル]-N-[(トリフルオロメチル)スルホニル]プロパンアミド



- 15 実施例 9 3 と同様にして、3-[4-([4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル)アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸と 1,1,1-トリフルオロメタンスルホンアミドから表題化合物を茶色油状物として得た。収率 48%。

MS m/z 597 (MH<sup>+</sup>)。

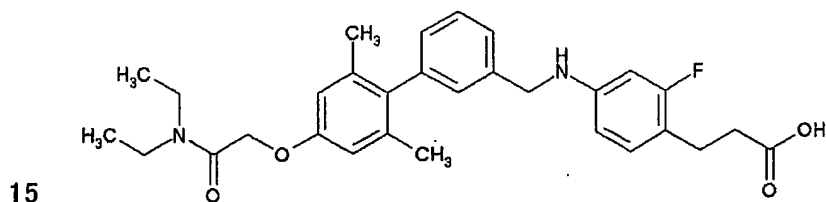
- 20 実施例 9 7 3-{4-[(4'-[2-(ジエチルアミノ)-2-オキシエトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル)アミノ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸エチル



- 3-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチル (0.496 g、2.35 mmol) および N,N-ジエチル-2-[(3'-ホルミル-2,6-ジメチルビフェニル-4-イル)オキシ]アセトアミド (0.725 g、2.14 mmol) の 1,2-ジクロロエタン (10 mL) 溶
- 5 液に酢酸 (0.245 mL、4.28 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液に水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (0.907 g、4.28 mmol) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応液に水、および 10% クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20%~70% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (0.978 g、収率 86%) を黄色油状物として得た。

MS  $m/z$  535 ( $MH^+$ )。

実施例 98 3-{4-[(4'-[2-(ジエチルアミノ)-2-オキシエトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル]アミノ}-2-フルオロフェニル}プロパン酸

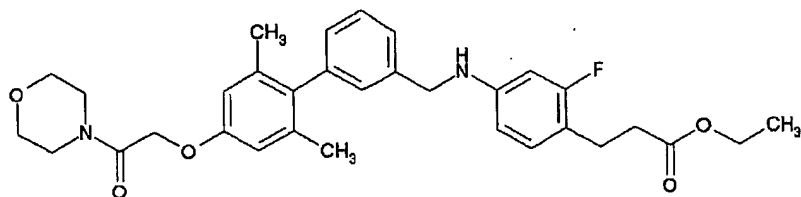


15

実施例 8 と同様にして、3-{4-[(4'-[2-(ジエチルアミノ)-2-オキシエトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル]アミノ}-2-フルオロフェニル}プロパン酸エチルから表題化合物を淡黄色油状物として得た。収率 89%。

MS  $m/z$  507 ( $MH^+$ )。

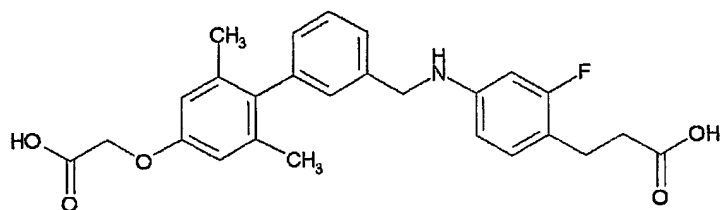
- 20 実施例 99 3-[4-({[2',6'-ジメチル-4'-(2-ホルホリン-4-イル-2-オキシエトキシ)ビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸エチル



実施例 97 と同様にして、3-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチルおよび 2',6'-ジメチル-4'-((2-モルホリン-4-イル-2-オキシエトキシ)ビフェニル-3-イル)メチル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸エチルから表題化合物を黄色油状物として得た。収率 84%。

5 MS m/z 549 (MH<sup>+</sup>)。

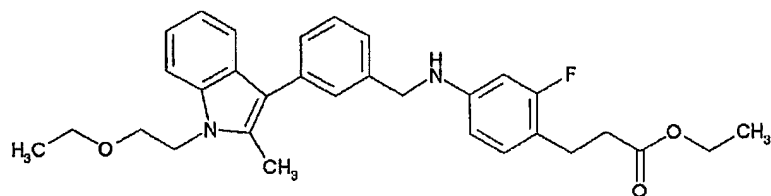
実施例 100 3-[4-({[4'-(カルボキシメトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸



10 実施例 2 と同様にして、3-[4-({[2',6'-ジメチル-4'-(2-モルホリン-4-イル-2-オキシエトキシ)ビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸エチルから表題化合物を無色プリズム晶として得た。収率 45%。

MS m/z 507 (MH<sup>+</sup>)。

実施例 101 3-[4-({3-[1-(2-エトキシエチル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル]ベンジル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸エチル

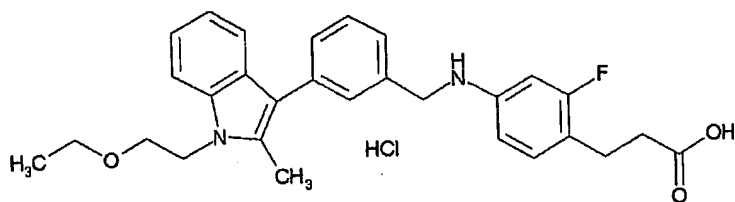


15

実施例 38 と同様にして、3-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチルおよび 3-[1-(2-エトキシエチル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル]ベンズアルデヒドから表題化合物を無色油状物として得た。収率 53%。

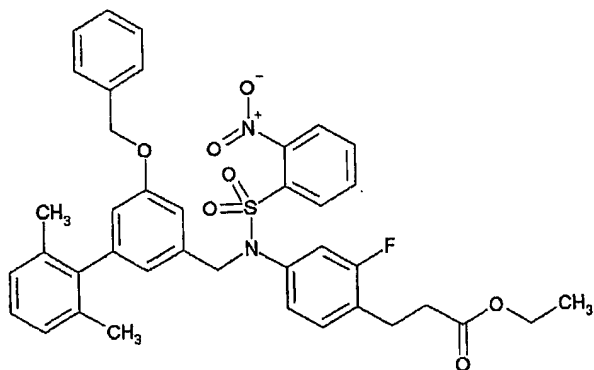
MS m/z 503 (MH<sup>+</sup>)。

実施例 102 3-[4-({3-[1-(2-エトキシエチル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル]ベンジル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸 塩酸塩



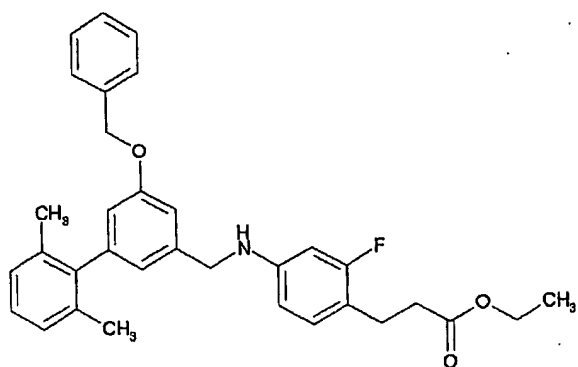
実施例 12と同様にして、3-[4-({3-[1-(2-エトキシエチル)-2-メチル-1H-  
5 インドール-3-イル]ベンジル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸エチル  
から表題化合物を無色結晶として得た。収率 85%。  
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.04 (3H, t, J=7.0Hz), 2.37-2.47 (5H, m), 2.69 (2H,  
t, J=7.6Hz), 3.38 (2H, q, J=7.0Hz), 3.66 (2H, t, J=5.4Hz), 4.30-  
4.41 (4H, m), 6.46-6.57 (2H, m), 6.94-7.06 (2H, m), 7.07-7.15 (1H, m),  
10 7.25-7.34 (2H, m), 7.38-7.49 (4H, m)。

実施例 103 3-(4-{{[5-(ベンジルオキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロ  
パン酸エチル



15 実施例 9と同様にして、3-(2-フルオロ-4-{{[(2-ニトロフェニル)スルホニル]  
アミノ}フェニル)プロパン酸エチルおよび [5-(ベンジルオキシ)-2',6'-ジメチ  
ルビフェニル-3-イル]メタノールから表題化合物を橙色油状物として得た。  
MS m/z 697 (MH<sup>+</sup>)。

実施例 104 3-[4-({[5-(ベンジルオキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イ  
20 ル]メチル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸エチル

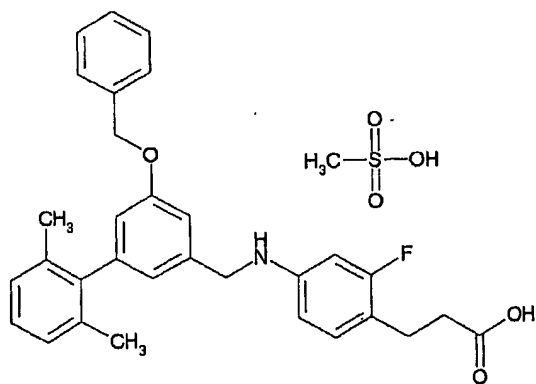


実施例 10 と同様にして、3-(4-({[5-(ベンジルオキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 76%

## 5 (2 工程)。

MS  $m/z$  512 ( $MH^+$ )。

実施例 105 3-[4-({[5-(ベンジルオキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸 メタンスルホン酸塩

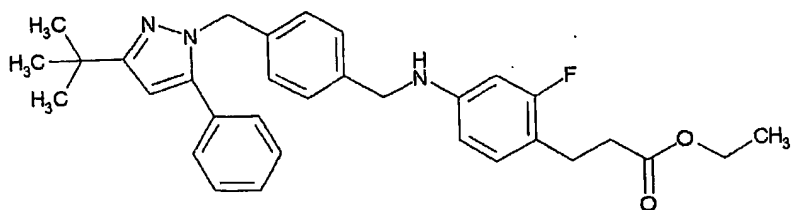


10 実施例 4 および実施例 84 と同様にして、3-[4-({[5-(ベンジルオキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸エチルから表題化合物を無色結晶として得た。収率 95%。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.83(6H, s), 2.65(2H, t,  $J=6.5$ Hz), 2.79(3H, s), 2.84(2H, t,  $J=6.5$ Hz), 4.48(2H, s), 5.10(2H, s), 6.42(1H, s), 6.72(1H, s), 6.81-6.89(1H, m), 6.95-7.18(6H, m), 7.28-7.45(5H, m)。

15

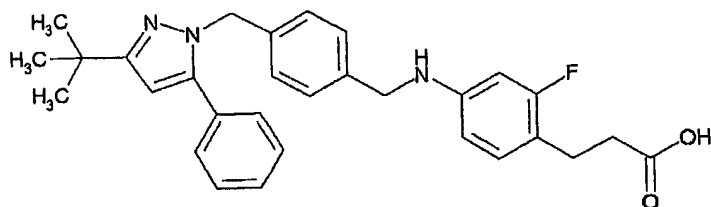
実施例 106 3-[4-({[4-[(3-tert-ブチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ベンジル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸エチル



- 3-(2-フルオロ-4-{(2-ニトロフェニル)スルホニル}アミノ}フェニル)プロパン酸エチル (435 mg、1.1 mmol)、{4-[(3-tert-ブチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]フェニル}メタノール (360 mg、1.1 mmol)、およびトリフェニルホスフィン (393 mg、1.5 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に室温でアゾジカルボン酸ジエチル (40% トルエン溶液、660 mg、1.5 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10%~80% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、黄色油状物を得た。この黄色油状物、およびメルカプト酢酸 (360 mg、3.9 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に水酸化リチウム水和物 (320 mg、7.6 mmol) を加え、室温で 14 時間攪拌した。反応混合物を 10% 炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を Presep Dehydration tube (和光純薬 (株) 製) を用いて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10%~80% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、表題化合物 (160 mg、収率 28%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.23-1.29 (3H, m), 1.37 (9H, s), 2.55 (2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 2.84 (2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 4.10-4.16 (2H, m), 4.24 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.20 (1H, s), 6.24-6.35 (2H, m), 6.92-7.01 (3H, m), 7.21-7.37 (7H, m)。

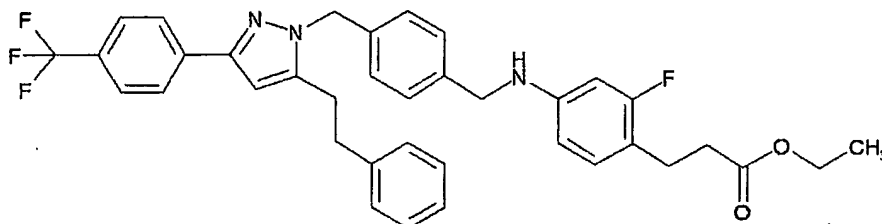
- 20 実施例 107 3-[4-({4-[(3-tert-ブチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ベンジル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸





- 3-[4-({4-[(3-tert-ブチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ベン  
 ジル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸エチル (150 mg、0.29 mmol)  
 のエタノール(5 mL) およびテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に 1 M 水酸化ナ  
 トリウム水溶液 (2 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、  
 5 10% クエン酸水溶液で弱酸性にして、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を  
 Presep Dehydration tube (和光純薬(株)製) を用いて乾燥後、減圧濃縮した。  
 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20%~80% 酢酸エチル/ヘキサ  
 ン) で精製し、表題化合物 (91 mg、収率 65%) を黄色油状物として得た。  
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.36(9H, s), 2.60(2H, t, J=7.6Hz), 2.84(2H, t,  
 10 J=7.7Hz), 4.23(2H, s), 5.31(2H, s), 6.20(1H, s), 6.24-6.34(2H, m),  
 6.93-7.00(3H, m), 7.21-7.37(7H, m)。

実施例 108 3-(2-フルオロ-4-{[4-({5-(2-フェニルエチル)-3-[4-(トリフ  
 ルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-1-イル}メチル)ベンジル]アミノ}フェ  
 ニル)プロパン酸エチル

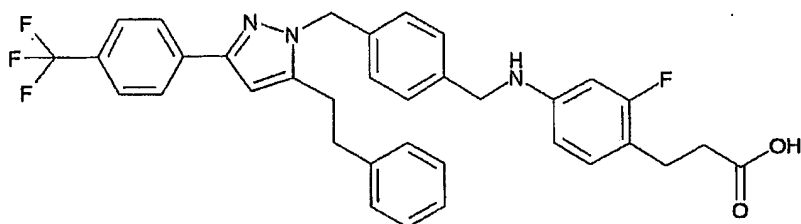


15

- 室温下、4-({5-(2-フェニルエチル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-  
 1H-ピラゾール-1-イル}メチル)ベンズアルデヒド (868 mg、2.0 mmol)、3-(4-  
 アミノ-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチル (420 mg、2.0 mmol)、酢酸  
 (300 mg、5.0 mmol)、および 1,2-ジクロロエタン (15 mL) の混合物に、水素  
 20 化トリアセトキシホウ素ナトリウム (1.20 g、6.0 mmol) を少量ずつ加えて 1  
 時間攪拌した。反応混合物を 10% 炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチ  
 ルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を  
 シリカゲルカラムクロマトグラフィー (20%~60% 酢酸エチル/ヘキサン) で精  
 製して、表題化合物を黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.26 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.53 (2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 2.78-2.91 (6H, m), 4.12 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.25 (2H, s), 5.25 (2H, s), 6.22-6.32 (2H, m), 6.47 (1H, s), 6.94 (1H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.05-7.13 (4H, m), 7.20-7.35 (5H, m), 7.63 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.91 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ).

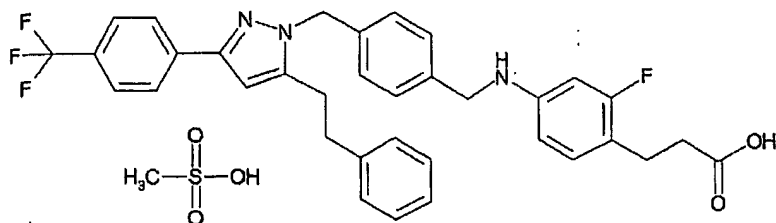
- 5 実施例 109 3-(2-フルオロ-4-{[4-({5-(2-フェニルエチル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-1-イル}メチル)ベンジル]アミノ}フェニル)プロパン酸



- 3-(2-フルオロ-4-{[4-({5-(2-フェニルエチル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-1-イル}メチル)ベンジル]アミノ}フェニル)プロパン酸エチルのエタノール (10 mL) およびテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (4 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、10% クエン酸水溶液で弱酸性にして、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を Presep Dehydration tube (和光純薬(株)製) を用いて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20%~80% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、表題化合物 (620 mg、収率 51%、2 工程) を黄色油状物として得た。
- 15

- $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.58 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.76-2.93 (6H, m), 4.24 (2H, s), 5.25 (2H, s), 6.21-6.33 (2H, m), 6.46 (1H, s), 6.93 (1H, t,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.04-7.13 (4H, m), 7.18-7.32 (6H, m), 7.63 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.90 (2H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ).
- 20

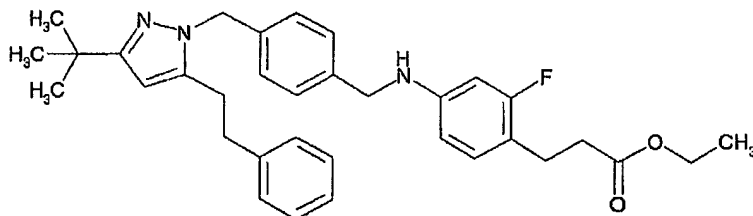
実施例 110 3-(2-フルオロ-4-{[4-({5-(2-フェニルエチル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-1-イル}メチル)ベンジル]アミノ}フェニル)プロパン酸 メタンスルホン酸塩



3-(2-フルオロ-4-{[4-({5-(2-フェニルエチル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-1-イル}メチル)ベンジル]アミノ}フェニル)プロパン酸 (500 mg、0.83 mmol) の酢酸エチル (20 mL) 溶液にメタンスルホン酸 (95 mg、1.0 mmol) を室温で加え、1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、イソプロピルエーテルを加えて析出した結晶を濾取し、イソプロピルエーテルで洗浄後乾燥して、表題化合物を無色結晶 (348 mg、収率 60%) として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.57(2H, t, J=6.7Hz), 2.76(3H, s), 2.77-2.88(6H, m), 4.43(2H, s), 5.24(2H, s), 6.45(1H, s), 6.78-7.09(7H, m), 7.14-7.32(6H, m), 7.64(2H, d, J=8.3Hz), 7.86(2H, d, J=8.1Hz)。

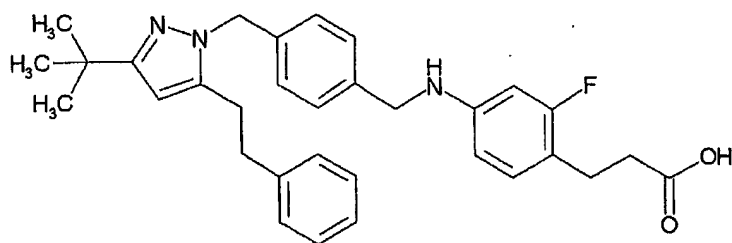
実施例 111 3-{4-[ (4-{[3-tert-ブチル-5-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}ベンジル)アミノ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸エチル



実施例 108 と同様にして、4-{[3-tert-ブチル-5-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}ベンズアルデヒドおよび 3-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチルから表題化合物を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.26(3H, t, J=7.2Hz), 1.32(9H, s), 2.53(2H, t, J=7.7Hz), 2.67-2.87(6H, m), 4.12(2H, q, J=7.2Hz), 4.24(2H, s), 5.20(2H, s), 5.97(1H, s), 6.23-6.32(2H, m), 6.90-7.00(3H, m), 7.05-7.11(2H, m), 7.18-7.30(5H, m)。

実施例 112 3-{4-[ (4-{[3-tert-ブチル-5-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}ベンジル)アミノ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸

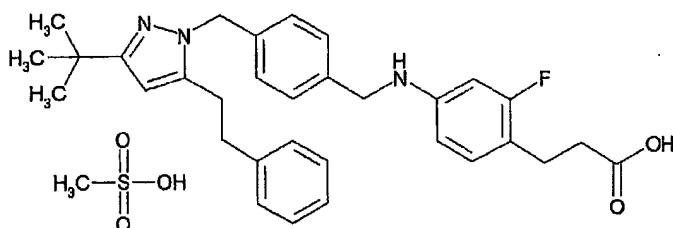


実施例 109 と同様にして、3-{4-[(4-{[3-tert-ブチル-5-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}ベンジル)アミノ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸エチルから表題化合物を黄色油状物として得た。収率 68% (2 工程)。

- 5  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.32 (9H, s), 2.59 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.68-2.88 (6H, m), 4.24 (2H, s), 5.20 (2H, s), 5.97 (1H, s), 6.23-6.33 (2H, m), 6.90-7.00 (3H, m), 7.05-7.10 (2H, m), 7.18-7.31 (6H, m)。

実施例 113 3-{4-[(4-{[3-tert-ブチル-5-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}ベンジル)アミノ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸

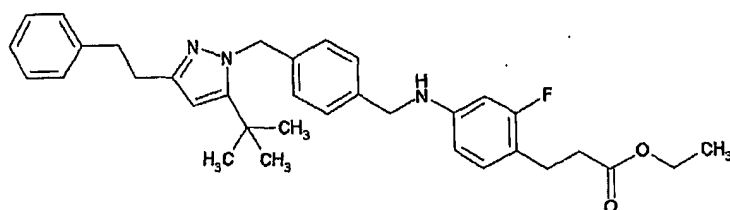
#### 10 メタンスルホン酸塩



実施例 110 と同様にして、3-{4-[(4-{[3-tert-ブチル-5-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}ベンジル)アミノ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸から表題化合物を淡黄色非晶性粉末として得た。収率 82%。

- 15  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.37 (9H, s), 2.57 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 2.75-2.87 (9H, m), 4.39 (2H, s), 5.48 (2H, s), 6.04 (1H, s), 6.61 (1H, dd,  $J=8.1, 1.7\text{Hz}$ ), 6.82 (1H, d,  $J=10.5\text{Hz}$ ), 6.97-7.09 (5H, m), 7.14-7.31 (6H, m)。

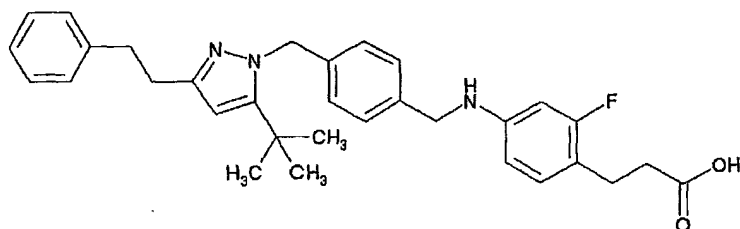
実施例 114 3-{4-[(4-{[5-tert-ブチル-3-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}ベンジル)アミノ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸エチル



実施例 108 と同様にして、4-{[5-tert-ブチル-3-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}ベンズアルデヒドおよび 3-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチルから表題化合物を黄色油状物として得た。

- 5  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.23 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.35 (9H, s), 2.56 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.87 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.93-3.05 (4H, m), 4.12 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.31 (2H, s), 5.65 (2H, s), 6.02 (1H, s), 6.46-6.56 (2H, m), 6.88 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.05 (1H, s), 7.13-7.33 (8H, m)。

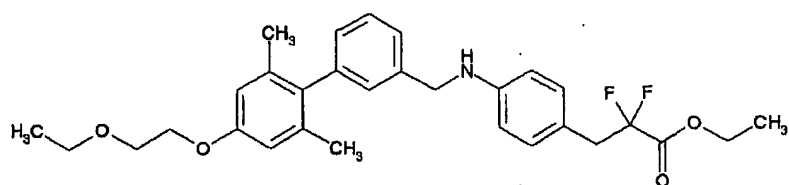
- 実施例 115 3-{4-[(4-{[5-tert-ブチル-3-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}ベンジル)アミノ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸



実施例 109 と同様にして、3-{4-[(4-{[5-tert-ブチル-3-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}ベンジル)アミノ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸エチルから表題化合物を黄色油状物として得た。収率 49% (2 工程)。

- 15  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.28 (9H, s), 2.59 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.76-3.01 (6H, m), 4.24 (2H, s), 5.45 (2H, s), 5.88 (1H, s), 6.23-6.34 (2H, m), 6.95 (1H, t,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.13-7.31 (10H, m)。

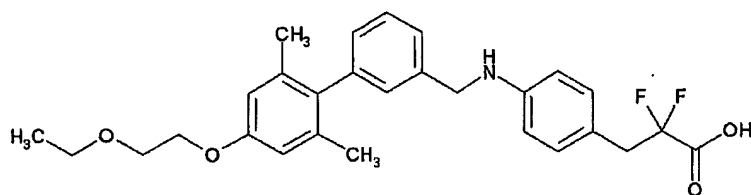
実施例 116 3-[4-({[4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)フェニル]-2,2-ジフルオロプロパン酸エチル



実施例 97 と同様にして、4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルバルデヒドおよび 3-(4-アミノフェニル)-2,2-ジフルオロプロパン酸エチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 90%。

5 MS m/z 512 (MH<sup>+</sup>)。

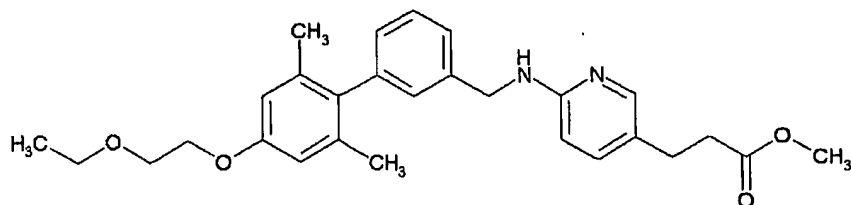
実施例 117 3-[4-({[4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)フェニル]-2,2-ジフルオロプロパン酸



3-[4-({[4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)フェニル]-2,2-ジフルオロプロパン酸エチル (665 mg、1.30 mmol)、  
 10 テトラヒドロフラン(15 mL)、エタノール (10 mL)、水 (10 mL)、および水酸化リチウム一水和物 (162 mg、3.89 mmol) の混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を 1 M 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20%~100% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、表題化合物 (415 mg、収率 66%) を無色結晶として得た。

MS m/z 484 (MH<sup>+</sup>)。

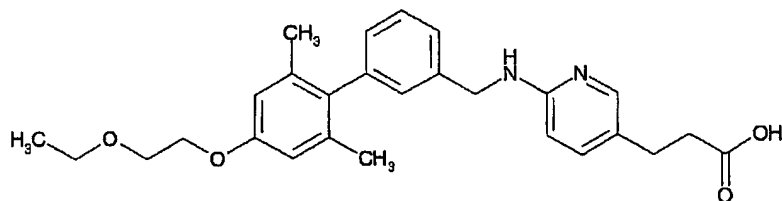
実施例 118 3-[6-({[4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)ピリジン-3-イル]プロパン酸メチル  
 20



実施例 97 と同様にして、4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルバルデヒドおよび 3-(6-アミノピリジン-3-イル)プロパン酸メチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 83%。

5 MS m/z 463 (MH<sup>+</sup>)。

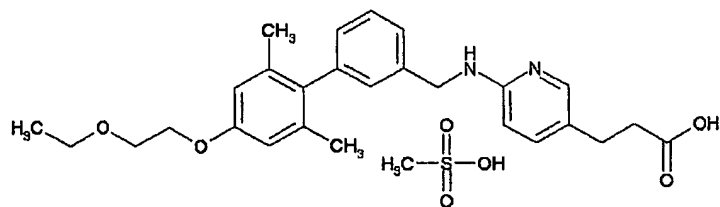
実施例 119 3-[6-({[4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)ピリジン-3-イル]プロパン酸



10 実施例 117 と同様にして、3-[6-({[4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)ピリジン-3-イル]プロパン酸メチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 83%。

MS m/z 449 (MH<sup>+</sup>)。

実施例 120 3-[6-({[4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)ピリジン-3-イル]プロパン酸 メタンスルホン酸塩

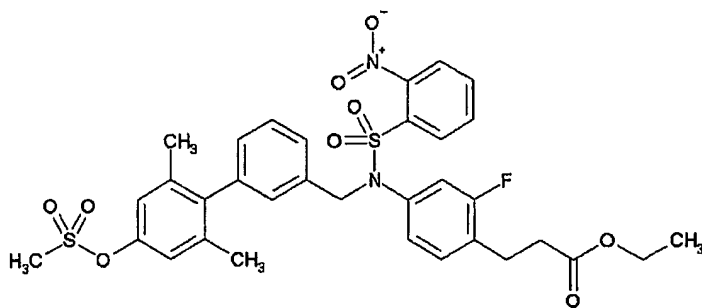


15

3-[6-({[4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)ピリジン-3-イル]プロパン酸 (0.729 g、1.63 mmol) のジエチルエーテル (5 mL) および酢酸エチル (5 mL) 溶液にメタンスルホン酸 (0.157 g、1.63 mmol) を加え、生じた結晶をジエチルエーテルで洗浄して、表題化合物  
20 (0.740 g、収率 83%) を無色結晶として得た。

- $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.24(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.94(6H, s), 2.51(2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 2.79(2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 3.61(2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.76-3.82(2H, m), 4.08-4.17(2H, m), 4.44(2H, s), 6.40(1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 6.66(2H, s), 7.01(1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.07(1H, s), 7.28(1H, s), 7.34(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.37-7.45(1H, m), 7.90(1H, d,  $J=1.9\text{Hz}$ ).

実施例 1 2 1 3-(4-((2', 6'-ジメチル-4'-[(メチルスルホニル)オキシ]ビフェニル-3-イル)メチル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチル

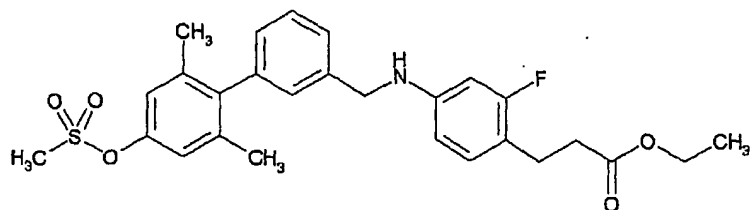


- 10 氷冷した 3-(2-フルオロ-4-{[(4'-ヒドロキシ-2', 6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル][(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸エチル (600 mg、0.989mmol) のピリジン (10 mL) 溶液にメタンスルホニルクロリド (227 mg、1.98 mmol) を滴下した。混合物を室温で 16 時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸
- 15 マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10/1~1/1) で精製して、表題化合物 (670 mg、収率 98%) を無色油状物として得た。

- $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.17-1.29(3H, m), 1.89(6H, s), 2.53(2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 2.88(2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.18(3H, s), 4.05-4.16(2H, m), 4.94(2H, s), 6.72-6.82(2H, m), 6.90-7.09(5H, m), 7.23-7.31(1H, m), 7.36(1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.48-7.74(4H, m).

実施例 1 2 2 3-{4-[(2', 6'-ジメチル-4'-[(メチルスルホニル)オキシ]ビフェニル-3-イル)メチル]アミノ}-2-フルオロフェニル}プロパン酸エチル



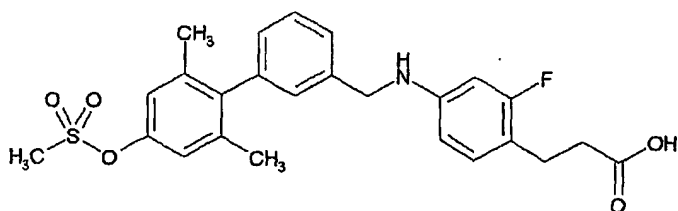


実施例 10と同様にして、3-(4-((2',6'-ジメチル-4'-[(メチルスルホニル)オキシ]ビフェニル-3-イル)メチル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチルから表題化合物を無色油状物として得た。

5 収率 52%。

MS m/z 500 (MH<sup>+</sup>)。

実施例 123 3-[4-[(2',6'-ジメチル-4'-[(メチルスルホニル)オキシ]ビフェニル-3-イル)メチル]アミノ]-2-フルオロフェニル)プロパン酸

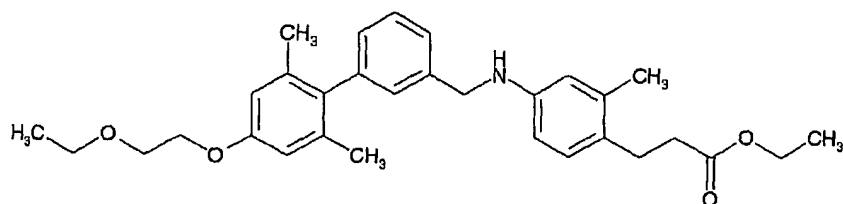


10 実施例 2と同様にして、3-[4-[(2',6'-ジメチル-4'-[(メチルスルホニル)オキシ]ビフェニル-3-イル)メチル]アミノ]-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 74%。

MS m/z 473 (MH<sup>+</sup>)。

実施例 124 3-[4-[(4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル]アミノ]-2-メチルフェニル)プロパン酸エチル

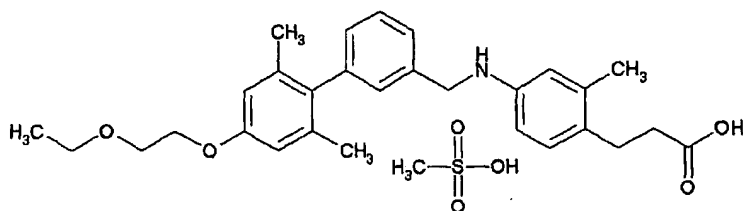
15



実施例 1と同様にして、4'-(エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルバルデヒドおよび 3-(4-アミノ-2-メチルフェニル)プロパン酸エチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 45%。

20 MS m/z 490 (MH<sup>+</sup>)。

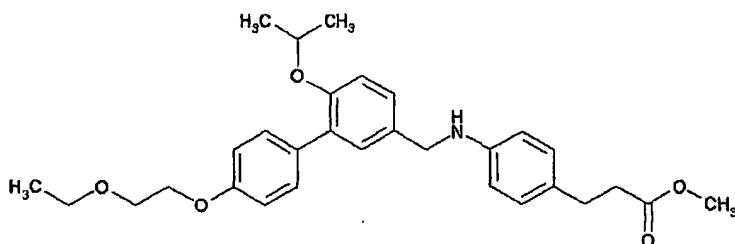
実施例 1 2 5 3-[4-([4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル)アミノ)-2-メチルフェニル]プロパン酸 メタンスルホン酸塩



実施例 6 7 と同様にして、3-[4-([4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチル  
5 ルビフェニル-3-イル]メチル)アミノ)-2-メチルフェニル]プロパン酸エチルから  
3-[4-([4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メ  
チル)アミノ)-2-メチルフェニル]プロパン酸を淡黄色油状物として得た。得ら  
れた油状物を酢酸エチル (4 mL) に溶解し、この溶液にメタンスルホン酸 (1  
当量) を加えた。溶液をヘキサンで希釈し、析出した結晶を濾取し、表題化合  
10 物を淡黄色結晶として得た。収率 91%。

MS  $m/z$  462 ( $MH^+$ )。

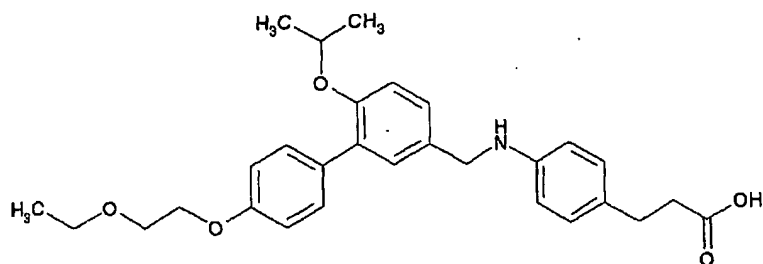
実施例 1 2 6 3-[4-([4'-(2-エトキシエトキシ)-6-イソプロポキシビフェニル-3-イル]メチル)アミノ)フェニル]プロパン酸メチル



15 実施例 1 と同様にして、4'-(2-エトキシエトキシ)-6-イソプロポキシビフェ  
ニル-3-カルバルデヒドおよび 3-(4-アミノフェニル)プロパン酸メチルから表  
題化合物を無色油状物として得た。収率 61%。

MS  $m/z$  492 ( $MH^+$ )。

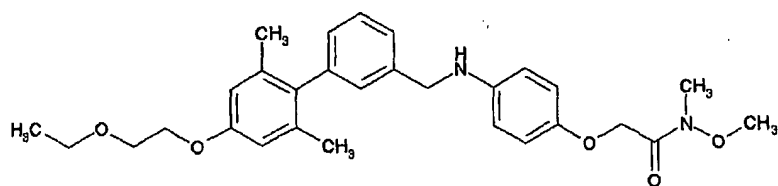
実施例 1 2 7 3-[4-([4'-(2-エトキシエトキシ)-6-イソプロポキシビフェニル-3-イル]メチル)アミノ)フェニル]プロパン酸  
20



実施例 67 と同様にして、3-[4-({[4'-(2-エトキシエトキシ)-6-イソプロポキシビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)フェニル]プロパン酸メチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 90%。

5 MS m/z 478 (MH<sup>+</sup>)。

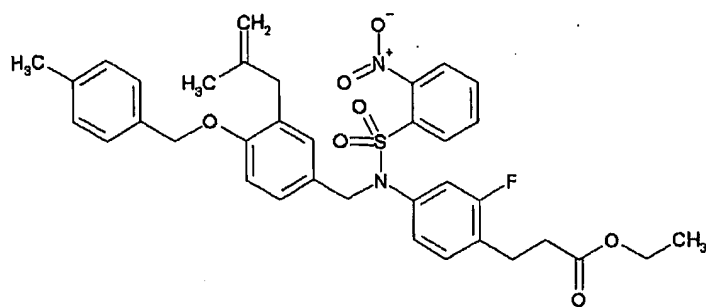
実施例 128 2-[4-({[4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)フェノキシ]-N-メトキシ-N-メチルアセトアミド



10 [4-({[4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)フェノキシ]酢酸 (0.22g, 0.49 mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (72 mg, 0.74 mmol)、トリエチルアミン (0.12 mL, 0.86 mmol)、および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (98 mg, 0.64 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液に氷冷下、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩 (122 mg, 0.64 mmol) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、クエン酸水溶液、水、塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:5~2:1) で精製して、表題化合物 (160 mg、収率 66%) を無色油状物として得た。

MS m/z 493 (MH<sup>+</sup>)。

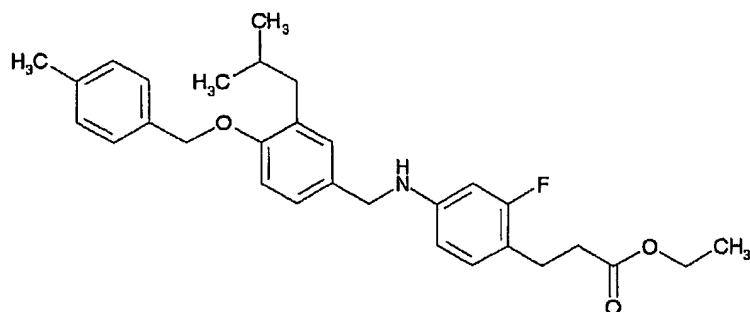
20 実施例 129 3-(2-フルオロ-4-{[4-[(4-メチルベンジル)オキシ]-3-(2-メチルプロパ-2-エン-1-イル)ベンジル][(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸エチル



- 実施例 9 と同様にして、{4-[(4-メチルベンジル)オキシ]-3-(2-メチルプロパ-2-エン-1-イル)フェニル} メタノールおよび 3-(2-フルオロ-4-{[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸エチルより、表題化合物を
- 5 淡茶色油状物として得た。収率 98%。

MS APCI(-) 659 (M-H)。

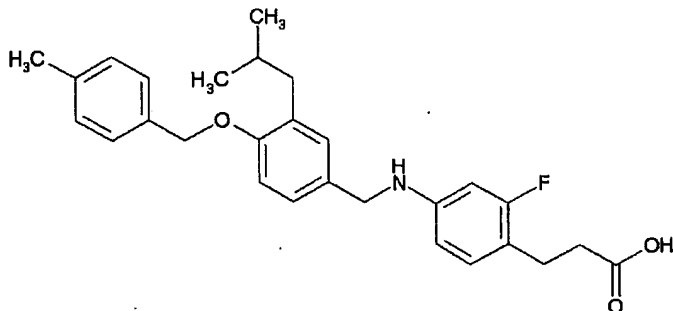
実施例 130 3-[2-フルオロ-4-({3-イソブチル-4-[(4-メチルベンジル)オキシ]ベンジル}アミノ)フェニル]プロパン酸エチル



- 10 実施例 10 と同様にして、3-(2-フルオロ-4-{[4-[(4-メチルベンジル)オキシ]-3-(2-メチルプロパ-2-エン-1-イル)ベンジル][(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸エチルより、3-(2-フルオロ-4-{[4-[(4-メチルベンジル)オキシ]-3-(2-メチルプロパ-2-エン-1-イル)ベンジル]アミノ}フェニル)プロパン酸エチルを無色油状物として得た。得られた油状物 (570 mg、
- 15 1.20 mmol) をエタノール (30 mL) に溶解し、10% パラジウム-炭素 (50% 含水品、0.18 g) および 2,2'-ビピリジル (94 mg、0.60 mmol) を加え、水素雰囲気下で 4 時間攪拌した。触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:19~3:7) に付し、表題化合物 (457 mg、収率 56%、2 工程) を無色油状物として得た。

MS  $m/z$  478 ( $MH^+$ ).

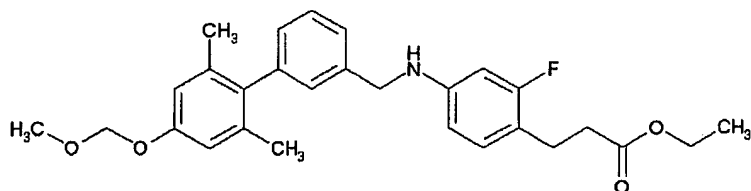
実施例 131 3-[2-フルオロ-4-({3-イソブチル-4-[(4-メチルベンジル)オキシ]ベンジル}アミノ)フェニル]プロパン酸



- 5 実施例 67 と同様にして、3-[2-フルオロ-4-({3-イソブチル-4-[(4-メチルベンジル)オキシ]ベンジル}アミノ)フェニル]プロパン酸エチルから表題化合物を無色針状晶として得た。収率 80%。

MS APCI(-) 448 ( $M-H$ ).

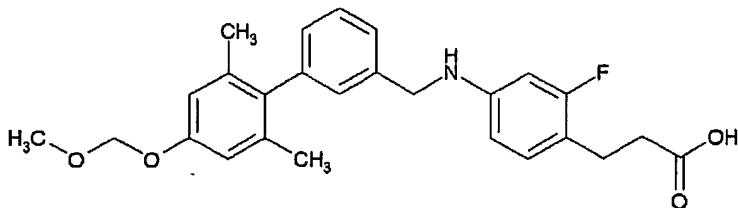
- 実施例 132 3-[2-フルオロ-4-({[4'-(メトキシメトキシ)-2',6'-ジメチル  
10 ビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)フェニル]プロパン酸エチル



実施例 1 と同様にして、4'-(メトキシメトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルバルデヒドおよび 3-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 82%。

- 15 MS  $m/z$  466 ( $MH^+$ ).

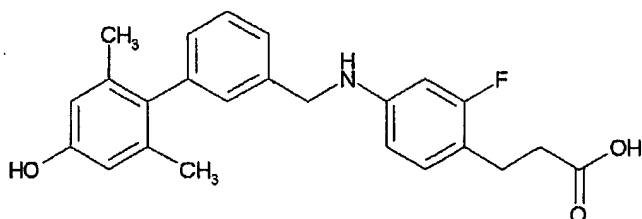
実施例 133 3-[2-フルオロ-4-({[4'-(メトキシメトキシ)-2',6'-ジメチル  
ビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)フェニル]プロパン酸



実施例 67 と同様にして、3-[2-フルオロ-4-({[4'-(メトキシメトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)フェニル]プロパン酸エチルから表題化合物を淡黄色油状物として得た。収率 17%。

MS  $m/z$  438 ( $MH^+$ )。

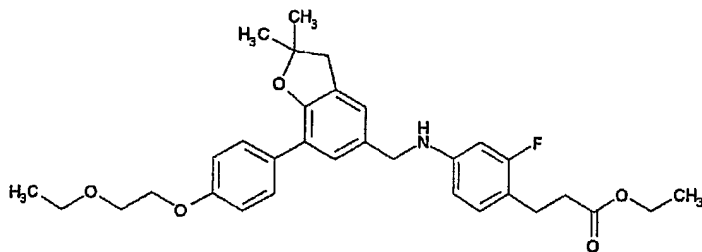
- 5 実施例 134 3-(2-フルオロ-4-{{(4'-ヒドロキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル}アミノ}フェニル)プロパン酸



- 3-[2-フルオロ-4-({[4'-(メトキシメトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)フェニル]プロパン酸 (1.0 g, 2.29 mmol) を酢酸エチル (2 mL) およびジエチルエーテル (4 mL) に溶解し、この溶液にメタンスルホン酸 (0.16 mL, 2.47 mmol) を加えた。溶液を減圧濃縮し、残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣を分取 HPLC で精製して、表題化合物 (85 mg、収率 9%) を無色油状物として得た。

- 15 MS  $m/z$  394 ( $MH^+$ )。

実施例 135 3-{4-[(7-[4-(2-エトキシエトキシ)フェニル]-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)メチル]アミノ}-2-フルオロフェニル}プロパン酸エチル

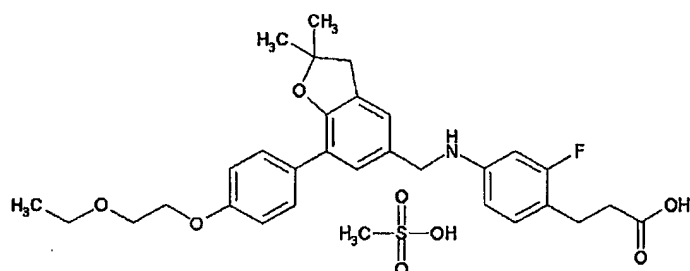


- 20 実施例 97 と同様にして、7-[4-(2-エトキシエトキシ)フェニル]-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-カルバルデヒドおよび 3-(4-アミノ-2-フ

ルオロフェニル)プロパン酸エチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 100%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.23 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.26 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ),  
 1.50 (6H, s), 2.55 (2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 2.85 (2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 3.02 (2H, s),  
 5 3.61 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.80 (2H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 3.95 (1H, br t,  $J=4.2\text{Hz}$ ),  
 4.11 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.14 (2H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 4.19 (2H, br d,  $J=4.2\text{Hz}$ ),  
 6.30-6.40 (2H, m), 6.90-7.00 (3H, m), 7.05 (1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 7.21 (1H, d,  
 $J=1.5\text{Hz}$ ), 7.63 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ).

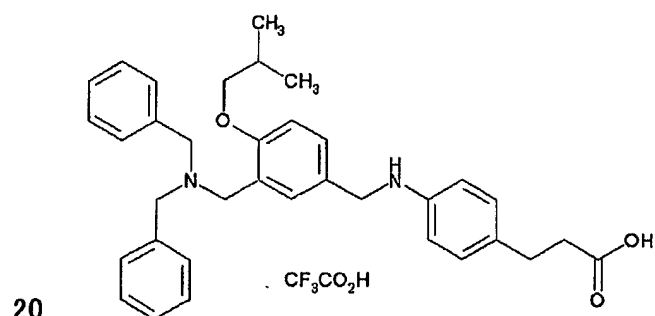
実施例 136 3-{4-[(7-[4-(2-エトキシエトキシ)フェニル]-2,2-ジメチル-  
 10 2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)メチル)アミノ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸 メタンスルホン酸塩



実施例 125 と同様にして、3-{4-[(7-[4-(2-エトキシエトキシ)フェニル]-  
 2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)メチル)アミノ]-2-フルオ  
 15 ロフェニル}プロパン酸エチルから表題化合物を淡黄色結晶として得た。収率  
 87%。

MS APCI(-) 506 (M-H).

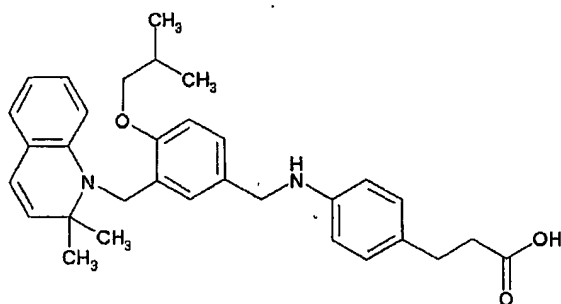
実施例 137 3-[4-[(3-[(ジベンジルアミノ)メチル]-4-イソブトキシベンジ  
 ル)アミノ)フェニル]プロパン酸 トリフルオロ酢酸塩



実施例 76 と同様にして、3-(4-[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ)フェニル)プロパン酸メチルおよび 3-[(ジベンジルアミノ)メチル]-4-イソプトキシフェニル)メタノールから表題化合物を黄色粉末として得た。収率 37% (3 工程)。本化合物は分取 HPLC (グラジエントサイクル A) にて精製した。

5 MS (APCI-): 535 (M-H、フリー体として)。

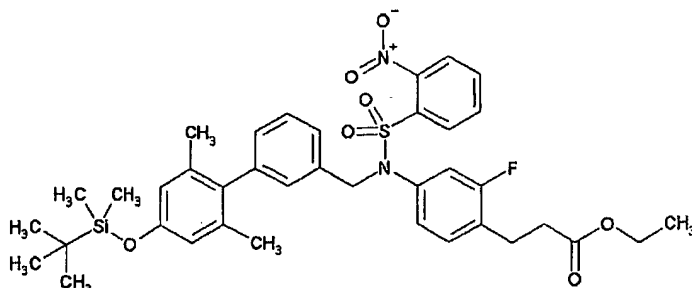
実施例 138 3-[4-({3-[(2,2-ジメチルキノリン-1(2H)-イル)メチル]-4-イソプトキシベンジル}アミノ)フェニル]プロパン酸



10 実施例 76 と同様にして、3-(4-[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ)フェニル)プロパン酸メチルおよび 3-[(2,2-ジメチルキノリン-1(2H)-イル)メチル]-4-イソプトキシフェニル)メタノールから表題化合物をベージュ色粉末として得た。収率 39% (3 工程)。

MS (APCI-): 497 (M-H)。

15 実施例 139 3-(4-[(4'-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル][(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチル



実施例 9 と同様にして、3-(2-フルオロ-4-[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ)フェニル)プロパン酸エチルおよび (4'-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル

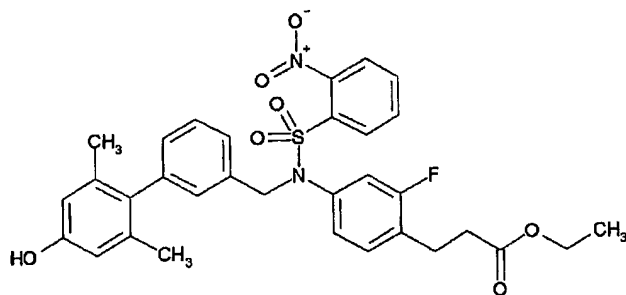


ル]オキシ}-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メタノールから表題化合物をオレンジ色油状物として得た。収率 100%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.22 (6H, s), 1.00 (9H, s), 1.21 (3H, t, J=7.2Hz), 1.81 (6H, s), 2.53 (2H, t, J=7.8Hz), 2.87 (2H, t, J=7.8Hz), 4.10 (2H, q, J=7.2Hz), 4.92 (2H, s), 6.54 (2H, s), 6.71-6.81 (2H, m), 6.90 (1H, s), 6.96-7.08 (2H, m), 7.22-7.36 (2H, m), 7.52 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.63-7.73 (2H, m)。

実施例 140 3-(2-フルオロ-4-{[(4'-ヒドロキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル][(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン

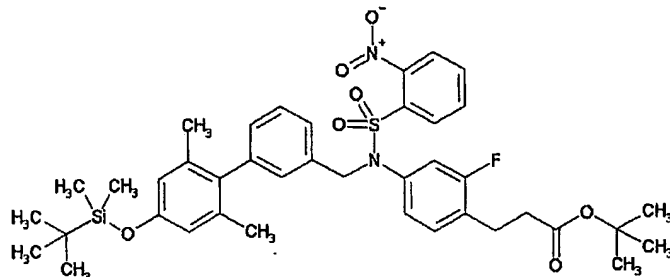
# 10 酸エチル



3-(4-{[(4'-{tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル][(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチル (6.32 g、8.76 mmol) のテトラヒドロフラン (60 mL) 溶液に、室温攪拌下テトラブチルアンモニウムフルオリド (1 M 溶液、9.64 mL、9.64 mmol) を加え室温にて 2 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10/1 ~ヘキサン/酢酸エチル=1/1) にて精製し、無色結晶の表題化合物 (4.0 g、収率 75%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.21 (3H, t, J=7.2Hz), 1.82 (6H, s), 2.53 (2H, t, J=7.8Hz), 2.87 (2H, t, J=7.8Hz), 4.10 (2H, q, J=7.2Hz), 4.58 (1H, s), 4.93 (2H, s), 6.55 (2H, s), 6.71-6.81 (2H, m), 6.88 (1H, s), 6.96-7.09 (2H, m), 7.23-7.37 (2H, m), 7.52 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.64-7.73 (2H, m)。

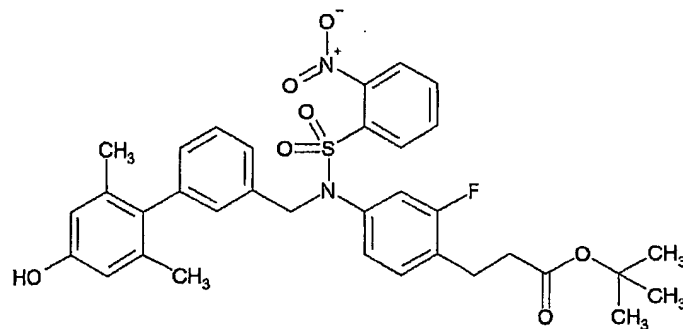
実施例 1 4 1 3-(4-{[(4'-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル][(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸 tert-ブチル



- 5 実施例 9 と同様にして、3-(2-フルオロ-4-{[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸 tert-ブチルおよび (4'-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メタノールから表題化合物を黄色油状物として得た。収率 92%。

- <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.20-0.24 (6H, m), 0.96-1.02 (9H, m), 1.36-1.41 (9H, m), 1.81 (6H, s), 2.45 (2H, t, J=7.7Hz), 2.82 (2H, t, J=7.7Hz), 4.92 (2H, s), 6.54 (2H, s), 6.71-6.80 (2H, m), 6.90-7.07 (3H, m), 7.19-7.33 (2H, m), 7.46-7.54 (1H, m), 7.56-7.61 (1H, m), 7.63-7.72 (2H, m)。

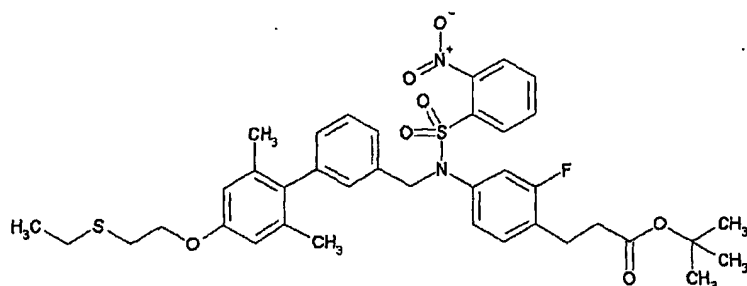
- 実施例 1 4 2 3-(2-フルオロ-4-{[(4'-ヒドロキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル][(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸 tert-ブチル



- 実施例 1 4 0 と同様にして、3-(4-{[(4'-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル][(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸 tert-ブチルから表題化合物を黄色油状物として得た。収率 79%。

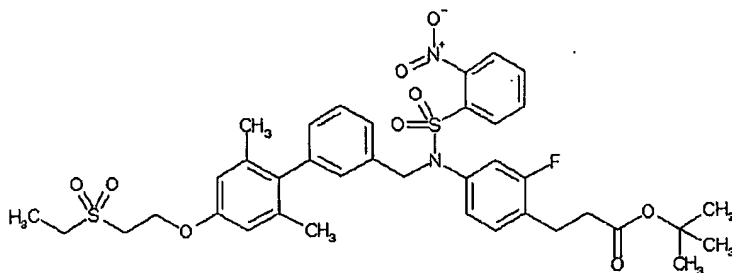
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.39(9H, s), 1.83(6H, s), 2.45(2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 2.82(2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 4.70(1H, s), 4.93(2H, s), 6.55(2H, s), 6.71–6.81(2H, m), 6.90(1H, s), 6.96–7.07(2H, m), 7.23(1H, m), 7.31(1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.50(1H, m), 7.59(1H, m), 7.63–7.72(2H, m)。

- 5 実施例 1 4 3 3-(4-((4'-[2-(エチルチオ)エトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸 tert-ブチル



- 3-(2-フルオロ-4-((4'-ヒドロキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸 tert-ブチル (2.0 g, 3.15 mmol)、2-(エチルチオ)エタノール (0.37 mL, 3.47 mmol) およびトリブチルホスフィン (1.18 mL, 4.73 mmol) のテトラヒドロフラン (40 mL) 溶液に、室温攪拌下、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (1.19 g, 4.73 mmol) を加え 16 時間攪拌した。反応液に上述の半量の試薬 (2-(エチルチオ)エタノール、トリブチルホスフィンおよび 1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン) を加え、さらに 8 時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈し、不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10/1~ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、表題化合物 (1.96 g、収率 86%) を黄色油状物として得た。
- 20 MS (ESI<sup>+</sup>): 723 (M+H)。

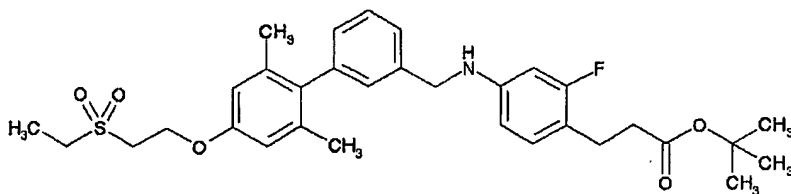
実施例 1 4 4 3-(4-((4'-[2-(エチルスルホニル)エトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸 tert-ブチル



- 3-(4-((4'-[2-(エチルチオ)エトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸 tert-ブチル (1.96 g、2.71 mmol) のジクロロメタン (40 mL) 溶液に、
- 5 0 °C 攪拌下、m-クロロ過安息香酸 (70%、1.47 g、5.96 mmol) を加え、同温にて 2 時間攪拌した。反応液を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1~ヘキサン/酢酸エチル=1/2) にて精製し、表題化合物 (1.67 g、収率 81%) を淡黄色油状物として得た。

- <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.38(9H, s), 1.47(3H, t, J=7.5Hz), 1.87(6H, s), 2.46(2H, t, J=7.8Hz), 2.83(2H, t, J=7.8Hz), 3.18(2H, q, J=7.5Hz), 3.41(2H, t, J=5.1Hz), 4.43(2H, t, J=5.1Hz), 4.93(2H, s), 6.61(2H, s), 6.72-6.81(2H, m), 6.90-7.08(3H, m), 7.20-7.36(2H, m), 7.45-7.62(2H, m), 7.64-7.73(2H, m)。

実施例 145 3-{4-[(4'-[2-(エチルスルホニル)エトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル]アミノ}-2-フルオロフェニル}プロパン酸 tert-ブチル

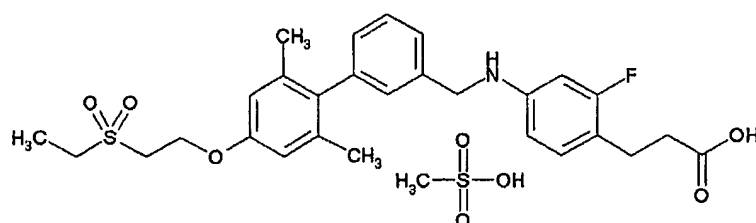


- 20 3-(4-((4'-[2-(エチルスルホニル)エトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸 tert-ブチル (1.67 g、2.21 mmol) およびメルカプト酢酸 (0.51

mL、6.64 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (17 mL) 溶液に、室温攪拌下、水酸化リチウム水和物 (0.56 g、13.3 mmol) を加え、同温にて 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水および飽和食塩水にて洗浄、乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=4/1~ヘキサン/酢酸エチル=1/1) にて精製し、表題化合物 (1.17 g、収率 93%) を無色油状物として得た。

MS (ESI+): 570 (M+H)。

実施例 146 3-{4-[(4'-[2-(エチルスルホニル)エトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル)アミノ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸 メタンスルホン酸塩



3-{4-[(4'-[2-(エチルスルホニル)エトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル)アミノ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸 tert-ブチル (1.17 g、2.05 mmol) のトルエン (20 mL) 溶液に、0 °C 攪拌下トリフルオロ酢酸

(20 mL) を加え、室温にて 1.5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を飽和重曹水にて中和した後、酢酸エチルにて分液抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1~ヘキサン/酢酸エチル=1/4) にて精製し、無色油状物を得た。得られた油状物を酢酸エチルにて希釈し、メタンスルホン酸 (0.12 mL) を加えた。析出した結晶を濾取、洗浄、乾燥して、無色結晶の表題化合物 (1.00 g、収率 80%) を得た。

MS (ESI+): 514 (M+H、フリー体として)。

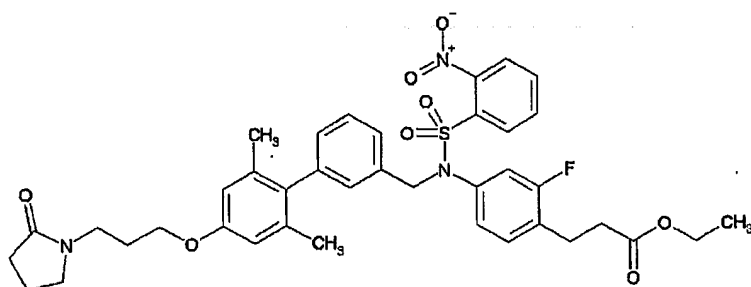
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.47(3H, t, J=7.5Hz), 1.84(6H, s), 2.66(2H, t, J=6.0Hz), 2.80(3H, s), 2.85(2H, t, J=6.0Hz), 3.17(2H, q, J=7.5Hz),

3.41(2H, t, J=5.4Hz), 4.42(2H, t, J=5.4Hz), 4.52(2H, s), 6.60(2H, s),

6.79-6.86 (2H, m), 7.02 (1H, dd, J=1.5, 7.8Hz), 7.07-7.18 (2H, m),  
7.34-7.45 (2H, m)。

実施例 1 4 7 3-(4-((2', 6'-ジメチル-4'-[3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロポキシ]ビフェニル-3-イル)メチル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミ

5 ノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチル

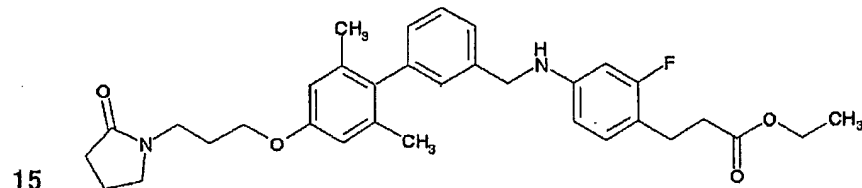


実施例 1 4 3 と同様にして、3-(2-フルオロ-4-((4'-ヒドロキシ-2', 6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸エチルおよび 1-(3-ヒドロキシプロピル)-2-ピロリドンから表

10 題化合物を黄色油状物として得た。収率 91%。

MS (ESI+): 732 (M+H)。

実施例 1 4 8 3-{4-[(2', 6'-ジメチル-4'-[3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロポキシ]ビフェニル-3-イル)メチル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチル

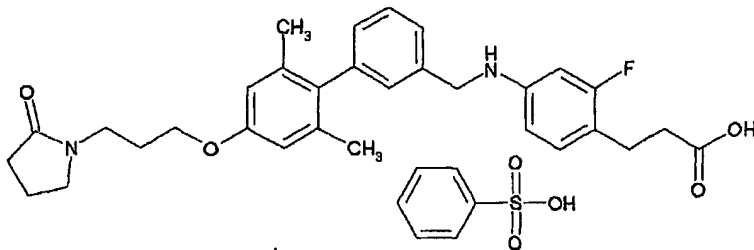


15

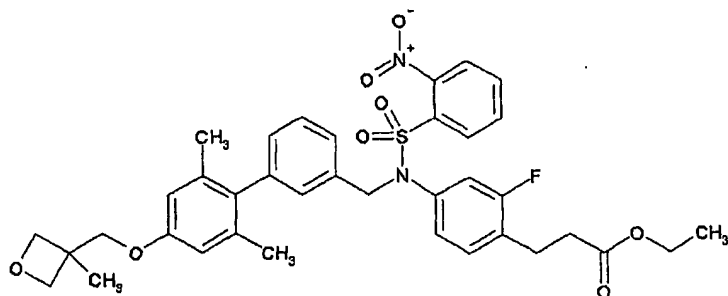
実施例 1 4 5 と同様にして、3-(4-((2', 6'-ジメチル-4'-[3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロポキシ]ビフェニル-3-イル)メチル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 97%。

20 MS (ESI+): 547 (M+H)。

実施例 149 3-{4-[(2',6'-ジメチル-4'-[3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロポキシ]ビフェニル-3-イル)メチル)アミノ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸 ベンゼンスルホン酸塩



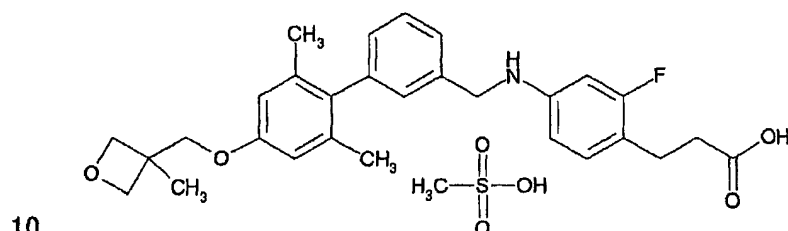
- 5 3-{4-[(2',6'-ジメチル-4'-[3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロポキシ]ビフェニル-3-イル)メチル)アミノ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸エチル (1.13 g, 2.07 mmol)、メタノール (5 mL) およびテトラヒドロフラン (10 mL) の混合物に、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (4.14 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を 1 M 塩酸にて中和した後、酢酸エチルで希釈し、飽和
- 10 食塩水で洗浄、乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=4/1~ヘキサン/酢酸エチル=1/2) にて精製し、無色油状物を得た。得られた油状物を酢酸エチルにて希釈し、ベンゼンスルホン酸を加え、析出した結晶を濾取、洗浄、乾燥して、無色結晶の表題化合物 (0.78 g、収率 56%) を得た。
- 15 MS (ESI+): 519 (M+H、フリー体として)。  
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.83-1.99 (4H, m), 1.87 (6H, s), 2.21 (2H, t, J=8.1Hz), 2.39 (2H, t, J=7.8Hz), 2.64 (2H, t, J=7.8Hz), 3.29-3.40 (4H, m), 3.94 (2H, t, J=6.3Hz), 4.30 (2H, s), 6.25-6.42 (2H, m), 6.66 (2H, s), 6.87-7.00 (2H, m), 7.05 (1H, s), 7.25-7.42 (5H, m), 7.55-7.64 (2H, m)。
- 20 実施例 150 3-(4-{(2',6'-ジメチル-4'-[(3-メチルオキセタン-3-イル)メトキシ]ビフェニル-3-イル)メチル}[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチル



- 実施例 1 4 3 と同様にして、3-(2-フルオロ-4-[(4'-ヒドロキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル][(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ)フェニル)プロパン酸エチルおよび 3-メチル-3-オキセタンメタノールから表題化合物を淡黄色油状物として得た。収率 61%。

MS (ESI+): 691 (M+H).

実施例 1 5 1 3-{4-[(2',6'-ジメチル-4'-[(3-メチルオキセタン-3-イル)メトキシ]ビフェニル-3-イル)メチル]アミノ}-2-フルオロフェニル}プロパン酸メタンスルホン酸塩



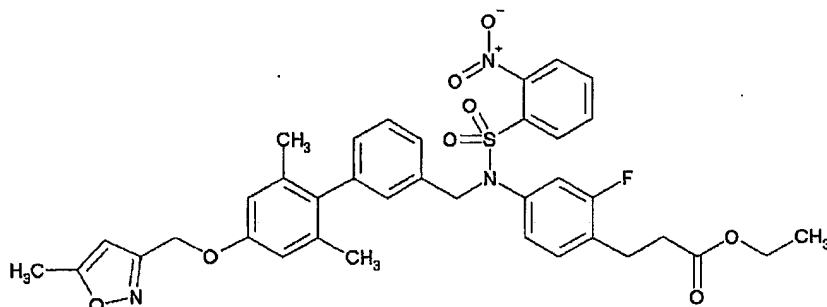
- 3-(4-[(2',6'-ジメチル-4'-[(3-メチルオキセタン-3-イル)メトキシ]ビフェニル-3-イル)メチル][(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチル (0.33 g, 0.48 mmol) およびメルカプト酢酸 (0.11 mL, 1.45 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に、室温攪拌下、水酸化リチウム一水和物 (0.12 g, 2.90 mmol) を加え、同温にて 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水および飽和食塩水にて洗浄、乾燥後、減圧濃縮した。ついで、残渣、メタノール (5 mL) およびテトラヒドロフラン (10 mL) の混合物に、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.45 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を 1 M 塩酸にて中和した後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄、乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1~ヘキサン/酢酸エチル=1/4) にて精製し、無色油状物を得た (0.21 g)。得られた油状物を酢酸エチルにて希釈



し、メタンスルホン酸を加え、析出した結晶を濾取、洗浄、乾燥して、無色結晶の表題化合物 (0.23 g、収率 83%) を得た。

MS (ESI+): 478 (M+H、フリー体として)。

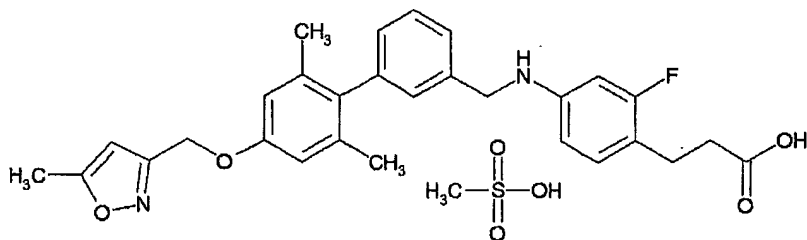
実施例 152 3-(4-((2',6'-ジメチル-4'-[(5-メチルイソオキサゾール-3-  
5 イル)メトキシ]ビフェニル-3-イル)メチル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]ア  
ミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチル



実施例 143 と同様にして、3-(2-フルオロ-4-((4'-ヒドロキシ-2',6'-ジメ  
チルビフェニル-3-イル)メチル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェ  
10 ニル)プロパン酸エチルおよび (5-メチルイソオキサゾール-3-イル)メタノール  
から表題化合物を淡黄色油状物として得た。収率 85%。

MS (ESI+): 702 (M+H)。

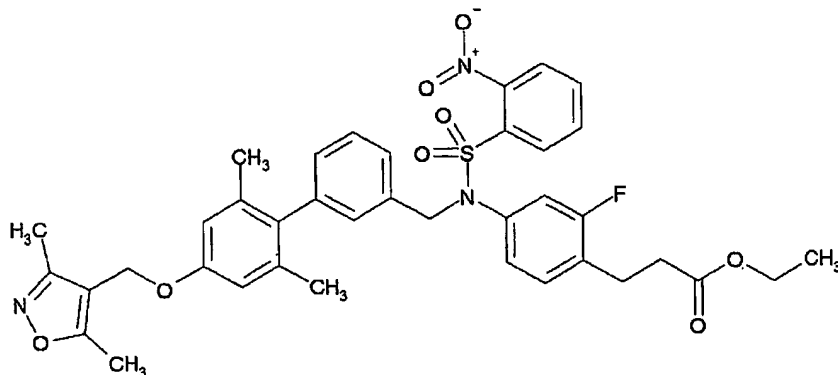
実施例 153 3-{4-[(2',6'-ジメチル-4'-[(5-メチルイソオキサゾール-3-  
イル)メトキシ]ビフェニル-3-イル)メチル)アミノ]-2-フルオロフェニル}プロ  
15 パン酸 メタンスルホン酸塩



実施例 151 と同様にして、3-(4-((2',6'-ジメチル-4'-[(5-メチルイソオ  
キサゾール-3-イル)メトキシ]ビフェニル-3-イル)メチル)[(2-ニトロフェニル)  
スルホニル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチルから表題化合物を  
20 無色結晶として得た。収率 66%。

MS (ESI+): 489 (M+H、フリー体として)。

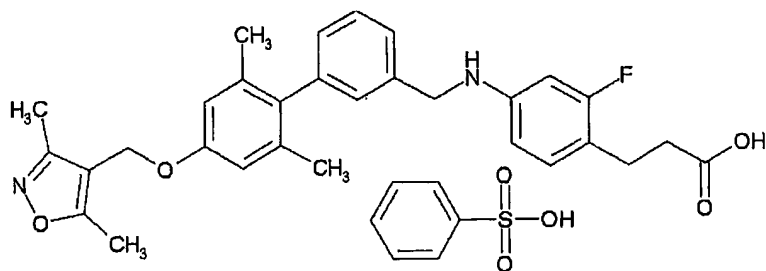
実施例 1 5 4 3-(4-((4'-[(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチル



- 5 実施例 1 4 3 と同様にして、3-(2-フルオロ-4-((4'-ヒドロキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸エチルおよび (3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)メタノールから表題化合物を淡黄色油状物として得た。収率 85%。

MS (ESI<sup>+</sup>): 716 (M+H)。

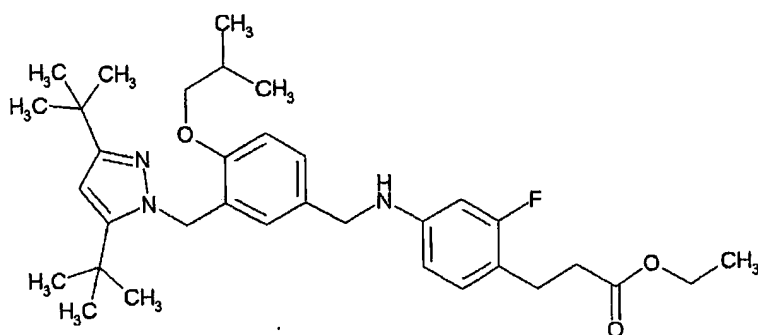
- 10 実施例 1 5 5 3-{4-[(4'-[(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル]アミノ}-2-フルオロフェニル}プロパン酸 ベンゼンスルホン酸塩



- 15 実施例 1 5 1 と同様にして、3-(4-((4'-[(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチルおよびベンゼンスルホン酸から表題化合物を無色結晶として得た。収率 44%。

MS (ESI<sup>+</sup>): 503 (M+H、フリー体として)。

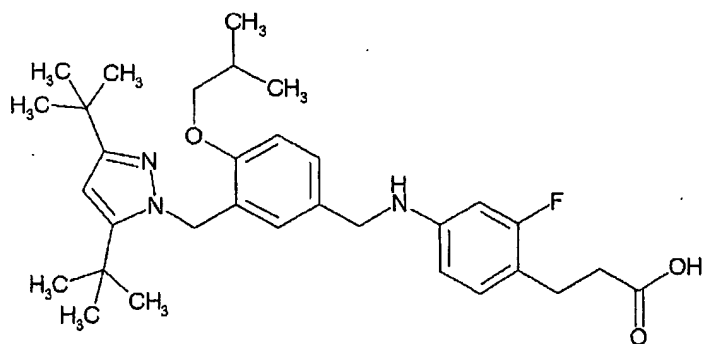
実施例 1 5 6 3-[4-({3-[(3,5-ジ-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-4-イソプトキシベンジル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸エチル



3-[(3,5-ジ-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-4-イソプトキシベ  
 5 ンズアルデヒド (0.43 g、1.16 mmol) および 3-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)  
 ル]プロパン酸エチル (0.25 g、1.16 mmol) の 1,2-ジクロロエタン (8.6 mL)  
 溶液に、酢酸 (0.20 mL、3.48 mmol) を加え室温にて 3 時間攪拌した後、水  
 素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (0.74 g、3.48 mmol) を加え、さらに 5  
 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水および飽和食塩水に  
 10 て洗浄、乾燥、減圧濃縮して無色油状の表題化合物 (0.62 g、収率 100%) を得  
 た。

MS (ESI<sup>+</sup>): 566 (M+H)。

実施例 1 5 7 3-[4-({3-[(3,5-ジ-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-4-イソプトキシベンジル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸



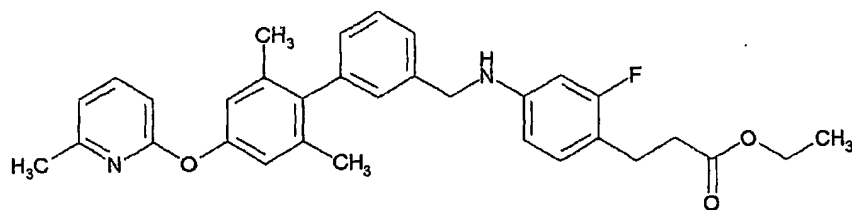
15

3-[4-({3-[(3,5-ジ-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-4-イソプ  
 トキシベンジル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸エチル (0.62 g、  
 1.16 mmol)、メタノール (6 mL) およびテトラヒドロフラン (12 mL) の混合  
 物に、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2.32 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌し

た。反応液を 1 M 塩酸にて中和した後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄、乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=4/1～ヘキサン/酢酸エチル=1/4）にて精製し、無色結晶の表題化合物（0.52 g、収率 83%）を得た。

5 MS (ESI+): 538 (M+H)。

実施例 158 3-{4-[(2',6'-ジメチル-4'-[(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ]ビフェニル-3-イル)メチル)アミノ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸エチル

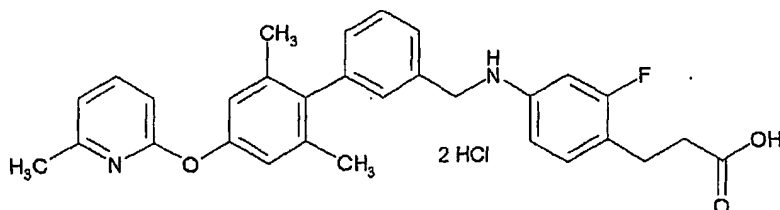


実施例 156 と同様にして、3-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチルおよび 2',6'-ジメチル-4'-[(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ]ビフェニル-3-カルバルデヒドから表題化合物を無色油状物として得た。収率 85%。

MS (ESI+): 513 (M+H)。

実施例 159 3-{4-[(2',6'-ジメチル-4'-[(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ]ビフェニル-3-イル)メチル)アミノ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸 二塩

15 酸塩

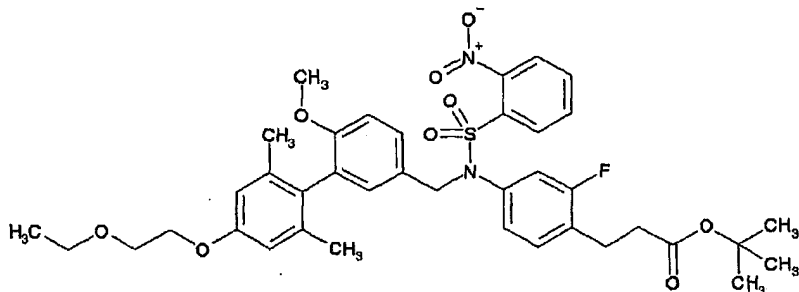


実施例 149 と同様にして、3-{4-[(2',6'-ジメチル-4'-[(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ]ビフェニル-3-イル)メチル)アミノ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸エチルおよび 4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液から表題化合物を無色結晶として得た。収率 66%。

20

MS (ESI+): 485 (M+H、フリー体として)。

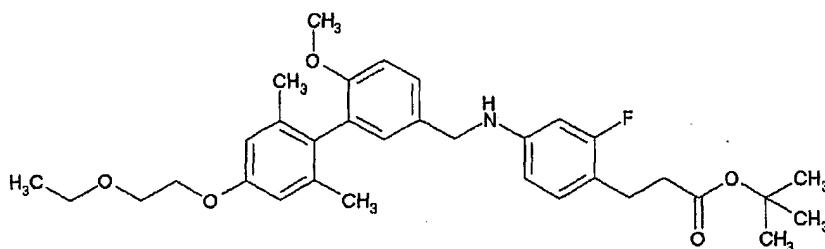
実施例 160 3-(4-([4'-(2-エトキシエトキシ)-6-メトキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸 tert-ブチル



- 5 実施例 9 と同様にして、[4'-(2-エトキシエトキシ)-6-メトキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メタノールおよび 3-(2-フルオロ-4-([2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ)フェニル)プロパン酸 tert-ブチルから表題化合物を淡黄色油状物として得た。収率 95%。

- <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.24 (3H, t, J=7.2Hz), 1.39 (9H, s), 1.82 (6H, s),  
 10 2.46 (2H, t, J=7.8Hz), 2.83 (2H, t, J=7.8Hz), 3.60 (2H, q, J=7.2Hz),  
 3.69 (3H, s), 3.78 (2H, t, J=5.4Hz), 4.11 (2H, t, J=4.8Hz), 4.82-  
 4.89 (2H, m), 6.61-6.79 (5H, m), 6.86 (1H, d, J=8.7Hz), 7.03 (1H, t,  
 J=8.4Hz), 7.20-7.30 (1H, m), 7.43-7.73 (4H, m)。

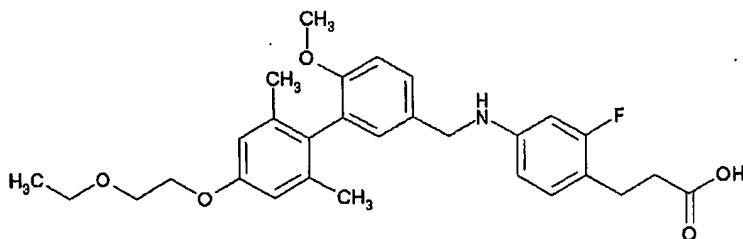
- 実施例 161 3-[4-([4'-(2-エトキシエトキシ)-6-メトキシ-2',6'-ジメチル  
 15 ルビフェニル-3-イル]メチル)アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸 tert-ブチル



- 実施例 145 と同様にして、3-(4-([4'-(2-エトキシエトキシ)-6-メトキシ-  
 2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]ア  
 20 ミノ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸 tert-ブチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 76%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.24 (3H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 1.41 (9H, s), 1.96 (6H, s), 2.46 (2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 2.79 (2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 3.61 (2H, q,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 3.72 (3H, s), 3.79 (2H, t,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 4.12 (2H, t,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 4.24 (2H, s), 6.24-6.36 (2H, m), 6.68 (2H, s), 6.89-7.02 (3H, m), 7.29 (1H, dd,  $J=2.4, 8.4\text{Hz}$ ).

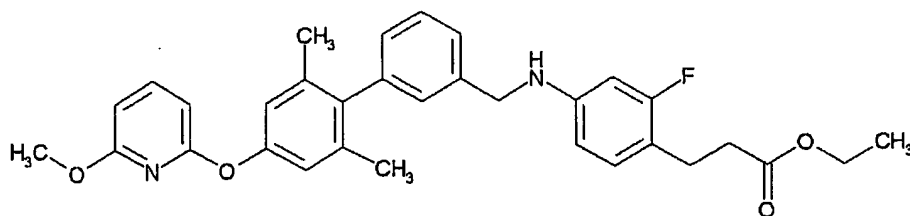
実施例 162 3-[4-({[4'-(2-エトキシエトキシ)-6-メトキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸



3-[4-({[4'-(2-エトキシエトキシ)-6-メトキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸 tert-ブチル (0.42 g, 0.76 mmol) のトルエン (10 mL) 溶液に、0 °C 攪拌下トリフルオロ酢酸 (10 mL) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を飽和重曹水にて中和した後、酢酸エチルにて分液抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/1~ヘキサン/酢酸エチル=1/2) にて精製し、黄色油状の表題化合物 (0.34 g、収率 91%) を得た。

MS (APCI-): 494 (M-H)。

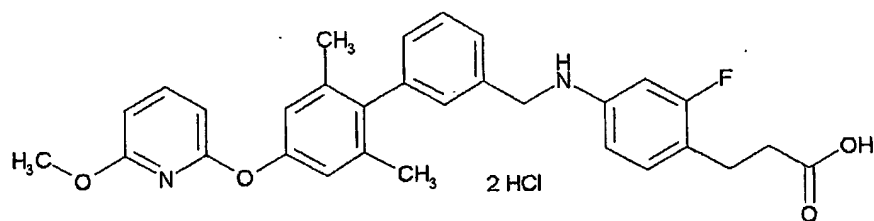
実施例 163 3-{2-フルオロ-4-[(4'-[(6-メトキシピリジン-2-イル)オキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}アミノ]フェニル}プロパン酸エチル



実施例 1 5 6 と同様にして、3-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチルおよび 4'-[(6-メトキシピリジン-2-イル)オキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルバルデヒドから表題化合物を無色油状物として得た。収率 28%。

MS (ESI+): 529 (M+H)。

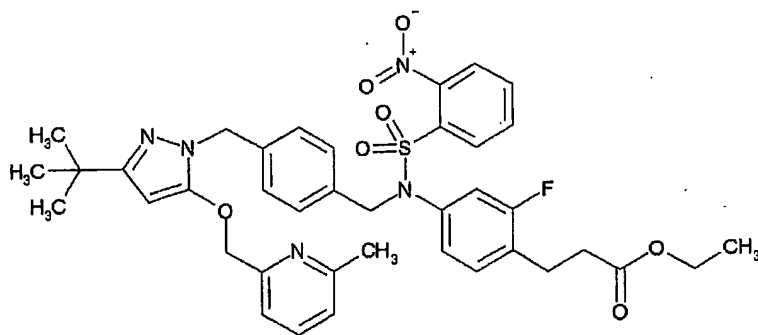
- 5 実施例 1 6 4 3-{2-フルオロ-4-[(4'-[(6-メトキシピリジン-2-イル)オキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル)アミノ]フェニル}プロパン酸二塩酸塩



- 10 実施例 1 4 9 と同様にして、3-{2-フルオロ-4-[(4'-[(6-メトキシピリジン-2-イル)オキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル)アミノ]フェニル}プロパン酸エチルおよび 4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液から表題化合物を無色結晶として得た。収率 66%。

MS (ESI+): 501 (M+H、フリー体として)。

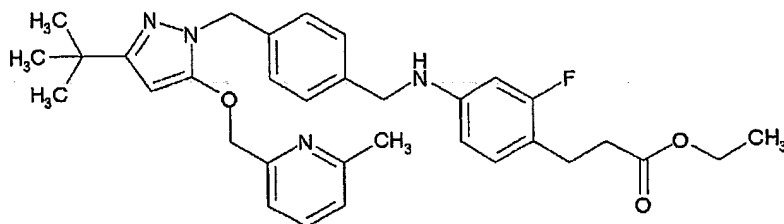
- 15 実施例 1 6 5 3-(4-{[4-({3-tert-ブチル-5-[(6-メチルピリジン-2-イル)メトキシ]-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ベンジル][(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチル



- 20 実施例 9 と同様にして、[4-({3-tert-ブチル-5-[(6-メチルピリジン-2-イル)メトキシ]-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)フェニル]メタノールおよび 3-(2-フルオロ-4-[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ)フェニル)プロパン酸エチルから表題化合物を淡黄色粉末として得た。収率 100%。

MS (ESI+): 744 (M+H)。

実施例 166 3-(4-{[4-({3-tert-ブチル-5-[(6-メチルピリジン-2-イル)メトキシ]-1H-ピラゾール-1-イル}メチル)ベンジル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチル



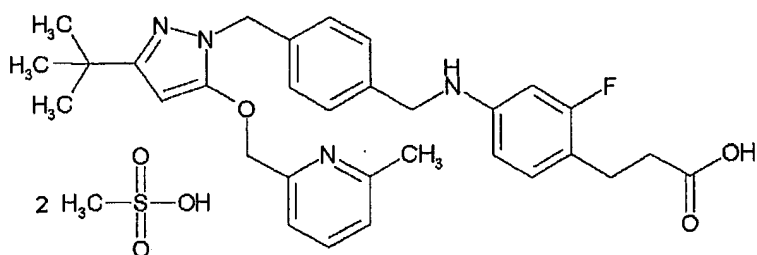
5

実施例 145 と同様にして、3-(4-{[4-({3-tert-ブチル-5-[(6-メチルピリジン-2-イル)メトキシ]-1H-ピラゾール-1-イル}メチル)ベンジル][(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチルから表題化合物を無色油状物として得た。

10 収率 88%。

MS (ESI+): 559 (M+H)。

実施例 167 3-(4-{[4-({3-tert-ブチル-5-[(6-メチルピリジン-2-イル)メトキシ]-1H-ピラゾール-1-イル}メチル)ベンジル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸 ニメタンスルホン酸塩



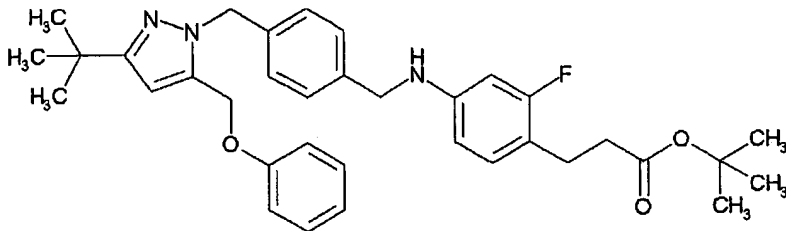
15

実施例 149 と同様にして、3-(4-{[4-({3-tert-ブチル-5-[(6-メチルピリジン-2-イル)メトキシ]-1H-ピラゾール-1-イル}メチル)ベンジル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチルおよびメタンスルホン酸から表題化合物を黄色粉末として得た。収率 66%。

20 MS (ESI+): 531 (M+H、フリー体として)。



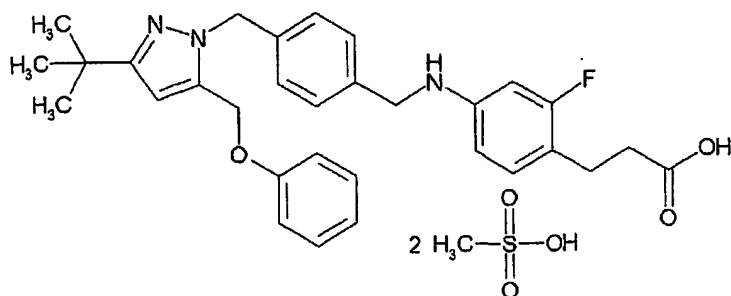
実施例 168 3-{4-[(4-{[3-tert-ブチル-5-(フェノキシメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}ベンジル)アミノ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸 tert-ブチル



- 5 (4-{[3-tert-ブチル-5-(フェノキシメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}フェニル)メタノール (0.71 g, 2.0 mmol)、3-(2-フルオロ-4-[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸 tert-ブチル (0.77 g, 2.1 mmol) およびトリフェニルホスフィン (1.06 g, 4.04 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液を氷冷下攪拌し、アゾジカルボン酸ジエチル (40% トルエン溶液、1.76 g, 4.04 mmol) を加え、室温まで昇温して 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、油状物 (1.70 g) を得た。得られた油状物 (1.70 g)、メルカプト酢酸 (0.42 mL, 6.0 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に水酸化リチウム一水和物 (0.50 g, 12 mmol) を加え、室温で 1 晩
- 15 攪拌した。残渣に酢酸エチルを加え、飽和重曹水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (0.80 g、収率 70%、2 工程) を無色油状物として得た。

- <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.33(9H, s), 1.41(9H, s), 2.41-2.52(2H, m), 2.74-2.85(2H, m), 4.04(1H, br s), 4.24(2H, br s), 4.83(2H, s), 5.36(2H, s), 6.20-6.35(3H, m), 6.78-7.07(6H, m), 7.20-7.32(4H, m)。
- 20

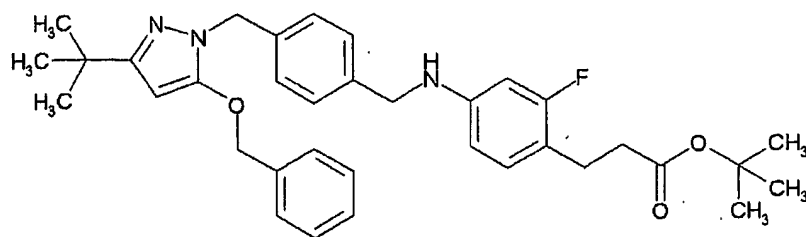
実施例 169 3-{4-[(4-{[3-tert-ブチル-5-(フェノキシメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}ベンジル)アミノ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸 ニメタンスルホン酸塩



- 3-{4-[(4-{[3-tert-ブチル-5-(フェノキシメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}ベンジル)アミノ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸 tert-ブチル (0.80 g, 1.4 mmol) および 4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液 (30 mL) の混合物を室温で 1 晩撹拌した。反応液を濃縮し、残渣を飽和重曹水で中和した後、10% クエン酸水溶液で弱酸性にして、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、黄色油状物 (0.58 g) を得た。得られた油状物 (0.58 g) の酢酸エチル (20 mL) 溶液にメタンスルホン酸 (0.11 g, 1.1 mmol) を加え、析出した結晶を濾取して、表題化合物 (0.39 g、収率 39%) を無色結晶として得た。

mp 158-160 °C。

- 実施例 170 3-{4-[(4-{[5-(ベンジルオキシ)-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}ベンジル)アミノ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸 tert-ブチル

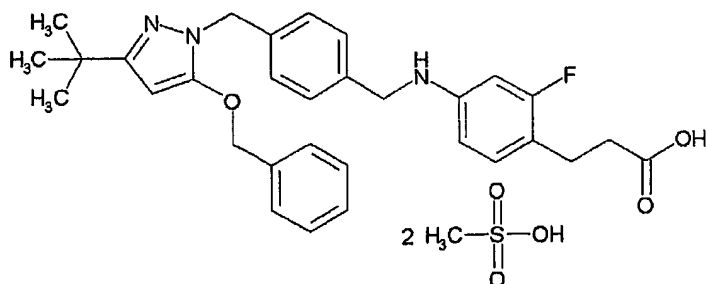


- (4-{[5-(ベンジルオキシ)-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}フェニル)メタノール (1.34 g, 3.82 mmol)、3-(2-フルオロ-4-{[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸 tert-ブチル (1.45 g, 4.02 mmol) およびトリフェニルホスフィン (2.00 g, 7.63 mmol) のテトラヒドロフラン (60 mL) 溶液を氷冷下撹拌し、アゾジカルボン酸ジエチル (40% トルエン溶液、3.33 g, 7.65 mmol) を加え、室温まで昇温して 1 時間撹拌した。反

応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（30% 酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、油状物（2.74 g）を得た。得られた油状物（2.74 g）、メルカプト酢酸（0.80 mL、12 mmol）の N,N-ジメチルホルムアミド（20 mL）溶液に水酸化リチウム一水和物（0.96 g、23 mmol）を加え、室温で 1 晩
   
 5 攪拌した。残渣に酢酸エチルを加え、飽和重曹水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（20% 酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、表題化合物（1.16 g、収率 53%、2 工程）を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.28(9H, s), 1.41(9H, s), 2.40-2.52(2H, m), 2.73-2.85(2H, m), 4.02(1H, br s), 4.24(2H, br s), 5.00(2H, s), 5.13(2H, s), 5.47(1H, s), 6.23-6.35(2H, m), 6.89-7.37(10H, m)。
   
 10

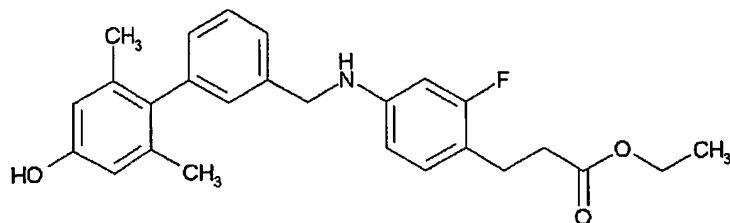
実施例 171 3-{4-[(4-{[5-(ベンジルオキシ)-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}ベンジル)アミノ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸 ニメタンスルホン酸塩



15 3-{4-[(4-{[5-(ベンジルオキシ)-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}ベンジル)アミノ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸 tert-ブチル（1.16 g、2.03 mmol）および 4 M 塩化水素／酢酸エチル溶液（30 mL）の混合物を室温で 1 晩攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を飽和重曹水で中和した後、10% クエン酸水溶液で弱酸性にして、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（70% 酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、黄色油状物（0.58 g）を得た。得られた油状物（0.58 g）の酢酸エチル（20 mL）溶液にメタンスルホン酸（0.18 g、1.9 mmol）を加え、析出した結晶を濾取して、表題化合物
   
 20
   
 25 （0.53 g、収率 37%）を無色結晶として得た。

mp 151-153 °C。

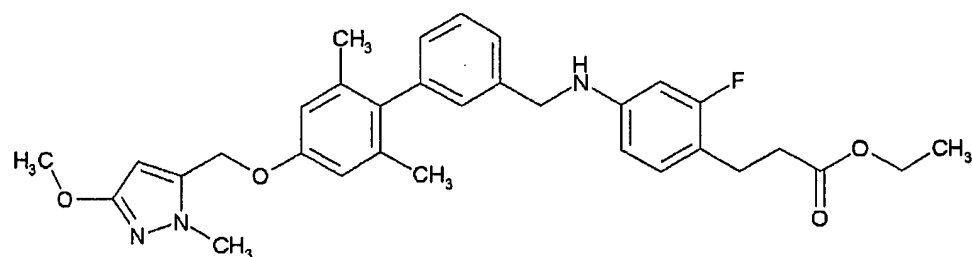
実施例 172 3-(2-フルオロ-4-[(4'-ヒドロキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル]アミノ}フェニル)プロパン酸エチル



- 5 4'-ヒドロキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルバルデヒド (1.05 g、4.64 mmol)、3-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチル (1.00 g、4.73 mmol)、酢酸 (0.80 mL、14 mmol) および 1,2-ジクロロエタン (20 mL) の混合物を室温で 2 時間攪拌した後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (3.00 g、14.2 mmol) を加えた。室温で 1 晩攪拌した後、反応混合物を濃縮し、
- 10 残渣に酢酸エチルを加え、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、表題化合物 (1.29 g、収率 66%) を黄色油状物として得た。

- <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.23(3H, t, J=7.1Hz), 1.95(6H, s), 2.50-2.60(2H, m), 2.77-2.90(2H, m), 4.11(2H, q, J=7.1Hz), 4.32(2H, s), 4.70(1H, br s), 6.23-7.38(2H, m), 6.58(2H, s), 6.89-7.12(3H, m), 7.26-7.43(2H, m)。

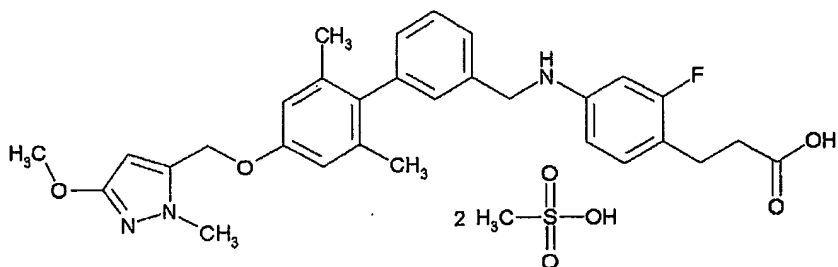
- 実施例 173 3-{2-フルオロ-4-[(4'-[(3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル]アミノ}フェニル}プロパン酸エチル
- 20



3-(2-フルオロ-4-[(4'-ヒドロキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル]アミノ]フェニル)プロパン酸エチル (0.50 g、1.2 mmol)、(3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール (0.17 g、1.2 mmol) およびトリブチルホスフィン (0.59 mL、2.4 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液  
 5 に 1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (0.60 g、2.4 mmol) を加え、室温下 2 時間撹拌した。反応溶液を濃縮し、残留物にジイソプロピルエーテルを加え、生じた不溶物を濾別した。濾液を濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (40% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (0.44 g、収率 68%) を無色油状物として得た。

10 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.23(3H, t, J=7.1Hz), 1.98(6H, s), 2.50-2.60(2H, m), 2.78-2.90(2H, m), 3.77(3H, s), 3.88(3H, s), 4.04-4.20(3H, s), 4.33(2H, br s), 4.94(2H, s), 5.73(1H, s), 6.23-7.37(2H, m), 6.71(2H, s), 6.90-7.12(3H, m), 7.26-7.45(2H, m)。

実施例 174 3-{2-フルオロ-4-[(4'-[(3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル]アミノ]フェニル}プロパン酸  
 15 ニメタンスルホン酸塩

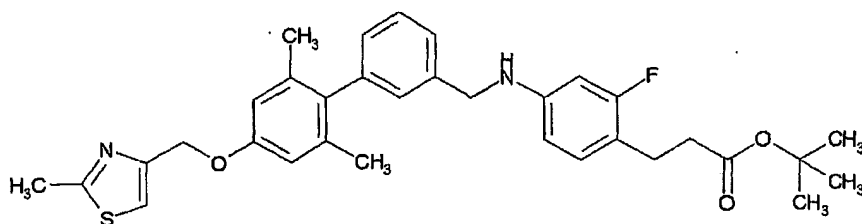


3-{2-フルオロ-4-[(4'-[(3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル]アミノ]フェニル}プロパン  
 20 酸エチル (1.19 g、2.18 mmol) のメタノール (6 mL) およびテトラヒドロフラン (6 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (4.4 mL) を加え、室温で 2 時間撹拌した。反応液に水を加え、10% クエン酸水溶液で弱酸性にして、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (80% 酢  
 25 酸エチル/ヘキサン) で精製し、無色油状物 (1.35 g) を得た。得られた油状

物 (1.35 g) の酢酸エチル (40 mL) 溶液にメタンスルホン酸 (0.42 g、4.4 mmol) を加え、析出した結晶を濾取して、表題化合物 (1.38 g、収率 89%) を無色結晶として得た。

mp 129-130 °C。

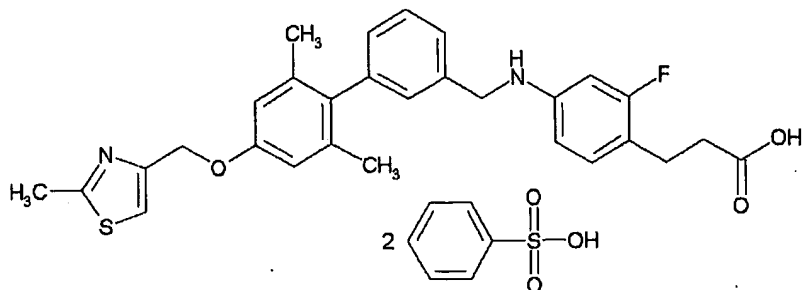
- 5 実施例 175 3-{4-[(2',6'-ジメチル-4'-[(2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)メトキシ]ビフェニル-3-イル)メチル]アミノ}-2-フルオロメチル]プロパン酸 tert-ブチル



- 3-(2-フルオロ-4-[(4'-ヒドロキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル][(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸 tert-ブチル (2.00 g、3.15 mmol)、(2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)メタノール (0.40 g、3.1 mmol) およびトリブチルホスフィン (1.54 mL、6.18 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に 1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (1.56 g、6.18 mmol) を加え、室温下 2 時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、残留物にジイソプロピルエーテルを加え、生じた不溶物を濾別した。濾液を濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (40% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、油状物 (2.32 g) を得た。得られた油状物 (2.32 g)、メルカプト酢酸 (0.66 mL、9.5 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液に水酸化リチウム水和物 (0.79 g、19 mmol) を加え、室温で 1 晩攪拌した。
- 20 残渣に酢酸エチルを加え、飽和重曹水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (40% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (1.38 g、収率 79%、2 工程) を無色油状物として得た。

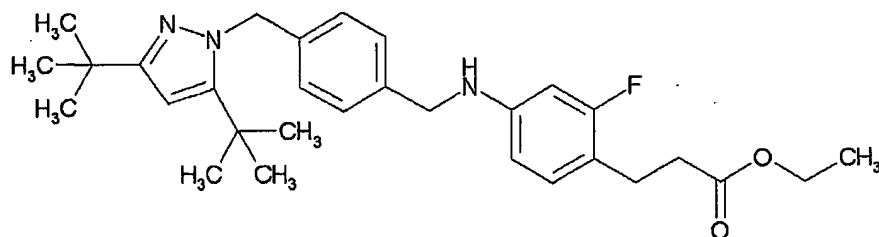
- <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.41(9H, s), 1.97(6H, s), 2.40-2.52(2H, m), 2.70-2.88(5H, m), 4.10(1H, br s), 4.32(2H, br s), 5.16(2H, s), 6.23-6.33(2H, m), 6.74(2H, s), 6.90-7.09(3H, m), 7.26-7.43(2H, m)。

実施例 176 3-{4-[(2',6'-ジメチル-4'-[(2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)メトキシ]ビフェニル-3-イル)メチル)アミノ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸 二ベンゼンスルホン酸塩



- 5 3-{4-[(2',6'-ジメチル-4'-[(2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)メトキシ]ビフェニル-3-イル)メチル)アミノ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸 tert-ブチル (1.38 g、2.46 mmol)、トリフルオロ酢酸 (6 mL) およびトルエン (6 mL) の混合物を室温で 2 時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣を飽和重曹水で中和した後、10% クエン酸水溶液で弱酸性にして、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (80% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、無色油状物 (1.37 g) を得た。得られた油状物 (1.37 g) の酢酸エチル (20 mL) 溶液にベンゼンスルホン酸 (0.47 g、4.9 mmol) を加え、析出した結晶を濾取して、表題化合物 (1.11 g、収率 33%) を無色結晶として得た。
- 10
- 15 mp 103-105 °C。

実施例 177 3-[4-[(4-[(3,5-ジ-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ベンジル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸エチル



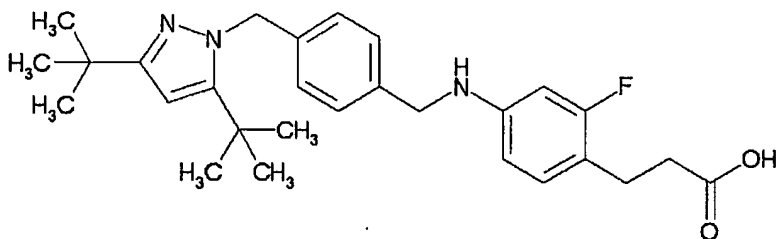
- 20 {4-[(3,5-ジ-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]フェニル}メタノール (0.70 g、2.3 mmol)、3-(2-フルオロ-4-{[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸エチル (0.93 g、2.3 mmol) およびトリフェニルホスフィン (1.22 g、4.65 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液を氷

冷下攪拌し、アゾジカルボン酸ジエチル（40% トルエン溶液、2.03 g、4.66 mmol）を加え、室温まで昇温して 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（50% 酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、油状物（2.23 g）を得た。得られた油状物（2.23 g）、メルカプト酢酸

- 5 (0.49 mL、7.0 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド（15 mL）溶液に水酸化リチウム一水和物（0.60 g、14 mmol）を加え、室温で 1 晩攪拌した。残渣に酢酸エチルを加え、飽和重曹水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（30% 酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、表題化合物（0.96 g、収率 83%、2 工程）を無
- 10 色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.23(3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.25(9H, s), 1.31(9H, s), 2.50-2.60(2H, m), 2.79-2.90(2H, m), 4.11(2H, q,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 4.23(2H, s), 5.45(2H, s), 5.91(1H, s), 6.22-7.35(2H, m), 6.82-7.00(3H, m), 7.20-7.27(2H, m)。

- 15 実施例 178 3-[4-({4-[(3,5-ジ-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ベンジル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸

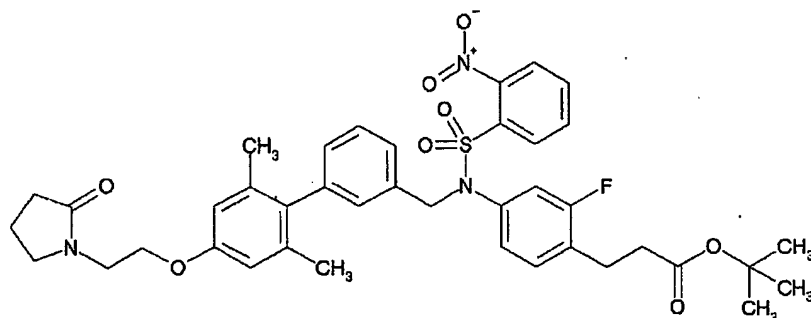


- 3-[4-({4-[(3,5-ジ-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ベンジル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸エチル（0.96 g、1.9 mmol）のメタ
- 20 ノール（8 mL）およびテトラヒドロフラン（8 mL）混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液（4.0 mL）を加え、60 °C で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、10% クエン酸水溶液で弱酸性にして、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（60% 酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、酢酸エ
- 25 チル／ヘキサンから再結晶して、表題化合物（0.77 g、収率 89%）を無色結晶として得た。



mp 146-147 °C。

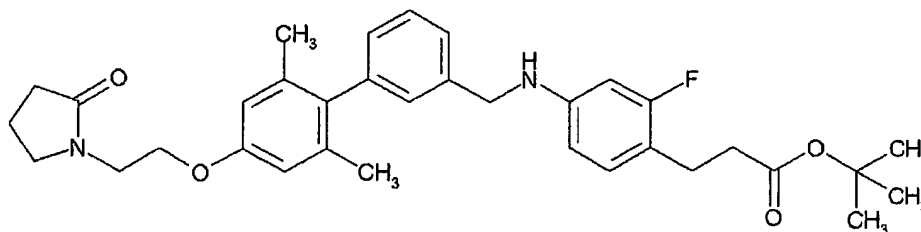
実施例 179 3-(4-((2', 6'-ジメチル-4'-[2-(2-オキソピロリジン-1-イル)エトキシ]ビフェニル-3-イル)メチル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸 tert-ブチル



3-(2-フルオロ-4-{[(4'-ヒドロキシ-2', 6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル][(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸 tert-ブチル (1.2 g, 1.89 mmol)、1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン-2-オン (0.23 mL, 2.08 mmol) およびトリブチルホスフィン (0.75 mL, 2.84 mmol) のテトラヒドロフラン (25 mL) 溶液に、室温攪拌下、1, 1'-(アゾカルボニル)ジピペリジン (0.74 g, 2.84 mmol) を加え 14 時間攪拌した。生じた沈殿物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10/1~酢酸エチル) で精製して、表題化合物 (0.91 g、収率 65%) を無色油状物として得た。

15 MS m/z 746 (MH<sup>+</sup>)。

実施例 180 3-{4-[(2', 6'-ジメチル-4'-[2-(2-オキソピロリジン-1-イル)エトキシ]ビフェニル-3-イル)メチル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸 tert-ブチル

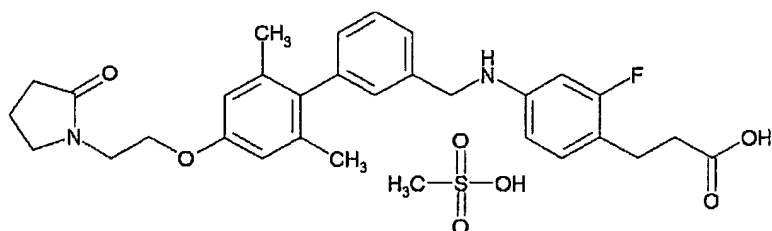


3-(4-((2', 6'-ジメチル-4'-[2-(2-オキソピロリジン-1-イル)エトキシ]ビフェニル-3-イル)メチル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-2-フルオロ

フェニル)プロパン酸 tert-ブチル (0.91 g、1.23 mmol) およびメルカプト酢酸 (0.26 mL、3.68 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (9 mL) 溶液に、室温攪拌下、水酸化リチウム水和物 (0.31 g、7.38 mmol) を加え、同温にて 4 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣に食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=5/1~酢酸エチル) で精製して、表題化合物 (0.51g、収率 74%) を無色非晶性粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.41(9H, s), 1.90-2.12(8H, m), 2.34-2.54(4H, m), 2.79(2H, t, J=7.6Hz), 3.61(2H, t, J=7.1Hz), 3.69(2H, t, J=5.0Hz), 4.12(2H, t, J=5.0Hz), 4.33(2H, s), 6.23-6.40(2H, m), 6.63(2H, s), 6.94(1H, t, J=8.5Hz), 7.03(1H, d, J=7.3Hz), 7.09(1H, s), 7.30(1H, d, J=7.9Hz), 7.38(1H, t, J=7.4Hz)。

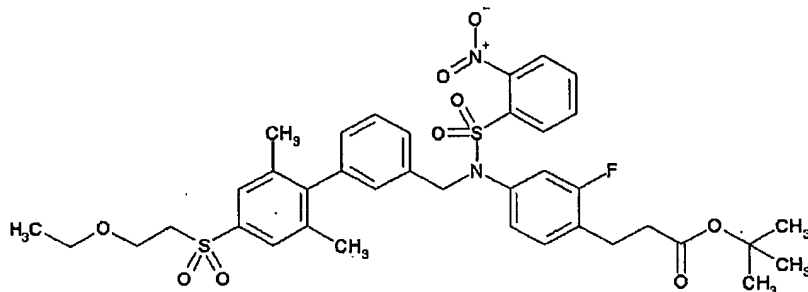
実施例 181 3-{4-[(2',6'-ジメチル-4'-[2-(2-オキソピロリジン-1-イル)エトキシ]ビフェニル-3-イル)メチル)アミノ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸  
メタンスルホン酸塩



3-{4-[(2',6'-ジメチル-4'-[2-(2-オキソピロリジン-1-イル)エトキシ]ビフェニル-3-イル)メチル)アミノ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸 tert-ブチル (0.51 g、0.91 mmol) のトルエン (5 mL) 溶液に、室温攪拌下、トリフルオロ酢酸 (5 mL) を加えて、3 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を飽和重曹水にて中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1~酢酸エチル~酢酸エチル/メタノール=10/1) で精製して、無色非晶性粉末を得た。得られた非晶性粉末を酢酸エチルに溶解し、メタンスルホン酸 (0.82 mL) を加えた。析出した結晶を濾取、洗浄、乾燥して、表題化合物 (0.44 g、収率 88%) を無色結晶として得た。

MS  $m/z$  505 ( $MH^+$ 、フリー体として)。

実施例 182 3-(4-((4'-[(2-エトキシエチル)スルホニル]-2',6'-ジメチル  
 ビフェニル-3-イル)メチル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-2-フルオ  
 ロフェニル)プロパン酸 tert-ブチル



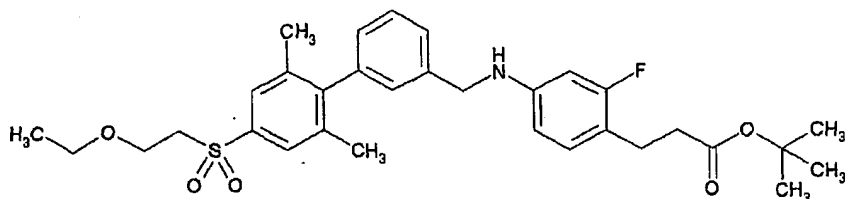
5

{4'-[(2-エトキシエチル)チオ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル}メタノール  
 (0.94 g、2.98 mmol)、3-(2-フルオロ-4-[(2-ニトロフェニル)スルホニ  
 ル]アミノ}フェニル)プロパン酸 tert-ブチル (1.13 g、3.13 mmol) およびト  
 リブチルホスフィン (1.03 mL、3.87 mmol) のテトラヒドロフラン (25 mL)

10 溶液に、室温攪拌下、1,1'- (アゾジカルボニル)ジピペリジン (1.01 g、3.87  
 mmol) を加え 3 日間攪拌した。生じた沈殿物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。  
 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=5/1~ヘキ  
 サン/酢酸エチル=3/1) に付し、3-(4-((4'-[(2-エトキシエチル)チオ]-  
 2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]ア  
 15 ミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸 tert-ブチル、{4'-[(2-エトキシエチ  
 ル)チオ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル}メタノールおよび 3-(2-フルオ  
 ロ-4-[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸 tert-ブ  
 チルの混合物 (1.96 g) を黄色油状物として得た。次に実施例 144 と同様に  
 して、上記得られた混合物 (1.96 g) から表題化合物 (1.25 g、収率 55%、2  
 20 工程) を無色非晶性粉末として得た。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.09(3H, t,  $J=7.0$ Hz), 1.39(9H, s), 1.96(6H, s),  
 2.46(2H, t,  $J=7.5$ Hz), 2.83(2H, t,  $J=7.5$ Hz), 3.38-3.50(4H, m),  
 3.82(2H, t,  $J=6.2$ Hz), 4.96(2H, s), 6.71-6.86(2H, m), 6.91-7.01(2H,  
 m), 7.05(1H, t,  $J=8.0$ Hz), 7.23-7.33(1H, m), 7.37(1H, t,  $J=7.6$ Hz),  
 25 7.46-7.75(6H, m)。

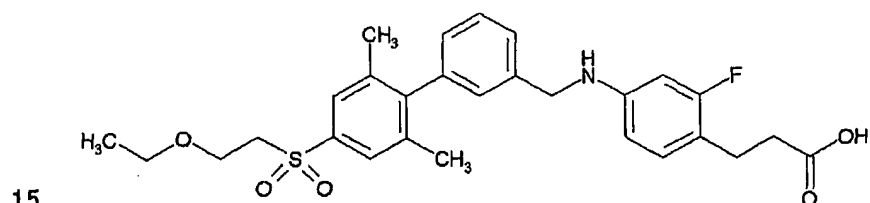
実施例 183 3-{4-[(4'-[(2-エトキシエチル)スルホニル]-2',6'-ジメチル  
 ビフェニル-3-イル)メチル)アミノ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸 tert-ブ  
 チル



- 5 実施例 180と同様にして、3-{4-[(4'-[(2-エトキシエチル)スルホニル]-  
 2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル][(2-ニトロフェニル)スルホニル]ア  
 ミノ}-2-フルオロフェニル}プロパン酸 tert-ブチルから表題化合物を無色非晶  
 性粉末として得た。収率 93%。

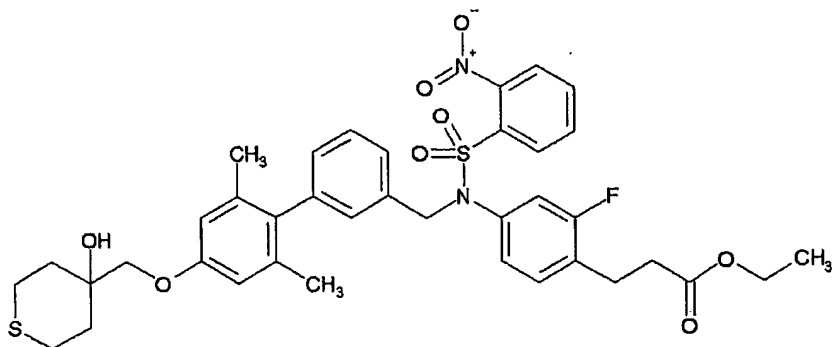
- <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.08(3H, t, J=7.1Hz), 1.41(9H, s), 2.02-2.14(6H,  
 10 m), 2.46(2H, t, J=7.7Hz), 2.79(2H, t, J=7.7Hz), 3.37-3.52(4H, m),  
 3.82(2H, t, J=6.3Hz), 4.36(2H, s), 6.22-6.42(2H, m), 6.90-7.04(2H,  
 m), 7.07(1H, s), 7.33-7.41(1H, m), 7.44(1H, t, J=7.4Hz), 7.63(2H, s)。

実施例 184 3-{4-[(4'-[(2-エトキシエチル)スルホニル]-2',6'-ジメチル  
 ビフェニル-3-イル)メチル)アミノ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸



- 15 実施例 162と同様にして、3-{4-[(4'-[(2-エトキシエチル)スルホニル]-  
 2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル)アミノ]-2-フルオロフェニル}プロ  
 パン酸 tert-ブチルから表題化合物を無色非晶性粉末として得た。収率 90%。  
 MS m/z 514 (MH<sup>+</sup>)。

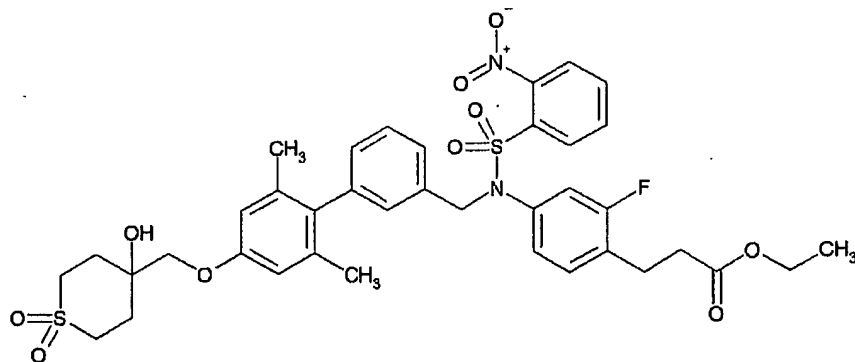
- 20 実施例 185 3-(2-フルオロ-4-[(4'-[(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-チオ  
 ピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル][(2-ニト  
 ロフェニル)スルホニル]アミノ)フェニル}プロパン酸エチル



- 4-({[3'-(ヒドロキシメチル)-2,6-ジメチルビフェニル-4-イル]オキシ}メチル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-オール (0.90 g、2.51 mmol)、3-(2-フルオロ-4-{{(2-ニトロフェニル)スルホニル}アミノ}フェニル)プロパン酸エチル (1.05 g、2.64 mmol) およびトリブチルホスフィン (0.86 mL、3.26 mmol) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液に、室温攪拌下、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (0.85 g、3.26 mmol) を加え 10 時間攪拌した。生じた沈殿物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10/1~ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製して、表題化合物 (1.71 g、収率 92%) を淡黄色非晶性粉末として得た。

MS  $m/z$  737 ( $MH^+$ )。

- 実施例 186 3-(2-フルオロ-4-{{(4'-[(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル}[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸エチル

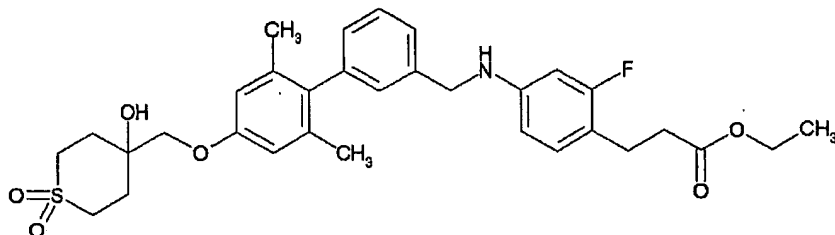


実施例 144 と同様にして、3-(2-フルオロ-4-{{(4'-[(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)

メチル) [(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸エチルから表題化合物を無色非晶性粉末として得た。収率 86%。

MS  $m/z$  769 ( $MH^+$ )。

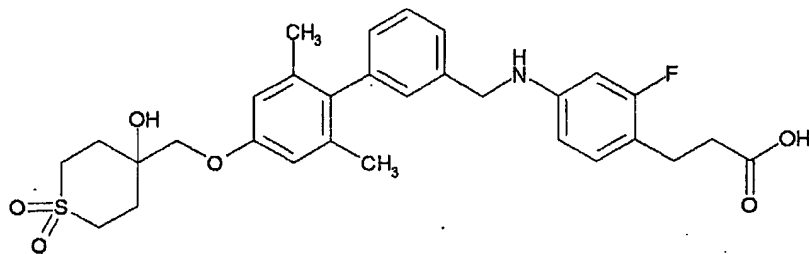
- 実施例 187 3-{2-フルオロ-4-[(4'-[(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル]アミノ}フェニル}プロパン酸エチル



- 実施例 180と同様にして、3-(2-フルオロ-4-[(4'-[(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル]アミノ}フェニル)プロパン酸エチルから表題化合物を無色非晶性粉末として得た。収率 99%。

MS  $m/z$  584 ( $MH^+$ )。

- 実施例 188 3-{2-フルオロ-4-[(4'-[(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル]アミノ}フェニル}プロパン酸



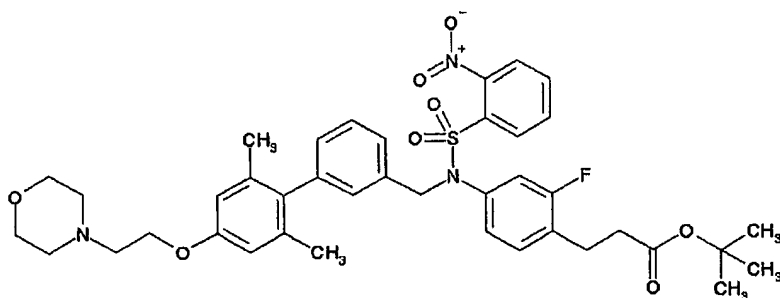
- 3-{2-フルオロ-4-[(4'-[(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル]アミノ}フェニル}プロパン酸エチル (1.99 g、3.40 mmol)、メタノール (24 mL) およびテトラヒドロフラン (7 mL) の混合物に、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (10.2 mL) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液を 1 M 塩酸にて中和した後、減圧濃縮し有機溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルで抽出し、有機層を無水

硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=5/1～ヘキサン/酢酸エチル=1/1）にて精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、表題化合物（1.47 g、収率78%）を無色結晶として得た。

5 MS m/z 556 (MH<sup>+</sup>).

mp 178 °C.

実施例 189 3-(4-{{[2',6'-ジメチル-4'-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)ビフェニル-3-イル]メチル}[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸 tert-ブチル

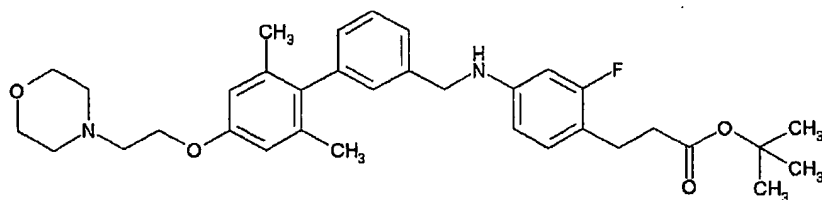


10

実施例 179と同様にして、3-(2-フルオロ-4-{{(4'-ヒドロキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル}[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸 tert-ブチルおよび 2-モルホリン-4-イルエタノールから表題化合物を無色油状物として得た。収率 71%。

15 MS m/z 748 (MH<sup>+</sup>).

実施例 190 3-[4-({[2',6'-ジメチル-4'-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)ビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸 tert-ブチル

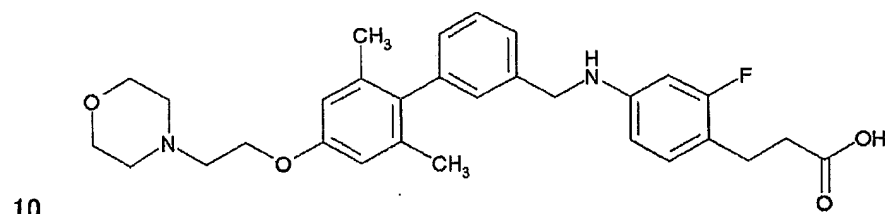


20 実施例 180と同様にして、3-(4-{{[2',6'-ジメチル-4'-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)ビフェニル-3-イル]メチル}[(2-ニトロフェニル)スルホニル]ア

ミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸 tert-ブチルから表題化合物を無色非晶性粉末として得た。収率 87%。

- <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.41(9H, s), 1.97(6H, s), 2.46(2H, t, J=7.8Hz), 2.59(4H, t, J=4.7Hz), 2.72-2.86(4H, m), 3.74(4H, t, J=4.7Hz), 4.12(2H, t, J=5.7Hz), 4.32(2H, d, J=3.2Hz), 6.24-6.37(2H, m), 6.66(2H, s), 6.94(1H, t, J=8.4Hz), 7.03(1H, d, J=7.3Hz), 7.10(1H, s), 7.27-7.33(1H, m), 7.38(1H, t, J=7.4Hz)。

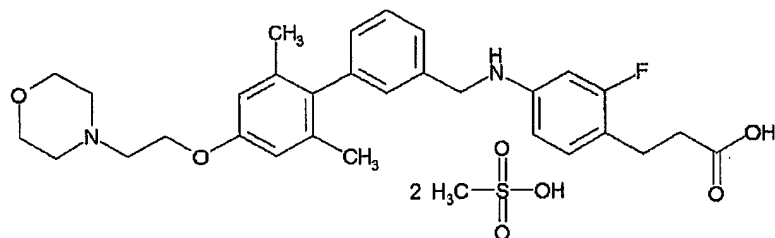
実施例 191 3-[4-([2',6'-ジメチル-4'-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)ビフェニル-3-イル]メチル)アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸



実施例 181 と同様にして、3-[4-([2',6'-ジメチル-4'-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)ビフェニル-3-イル]メチル)アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸 tert-ブチルから表題化合物を無色非晶性粉末として得た。収率 96%。

MS m/z 507 (MH<sup>+</sup>)。

- 15 実施例 192 3-[4-([2',6'-ジメチル-4'-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)ビフェニル-3-イル]メチル)アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸 ニメタンスルホン酸塩

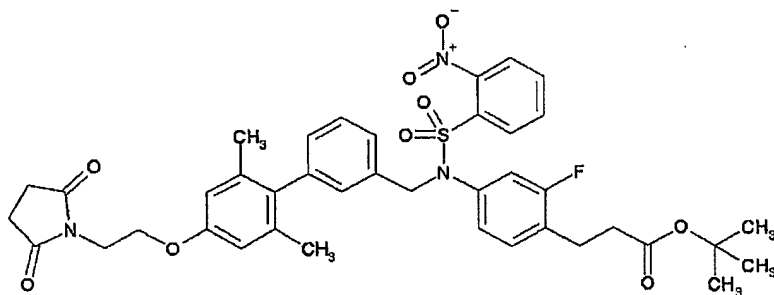


- 20 3-[4-([2',6'-ジメチル-4'-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)ビフェニル-3-イル]メチル)アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸 (0.58 g, 1.14 mmol) を酢酸エチル(5 mL)に溶解し、メタンスルホン酸 (0.08 mL) を加えた。析出した結晶を濾取、洗浄、乾燥して、表題化合物を無色結晶として得た。収率 73%。



- $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.89(6H, s), 2.31-2.45(8H, m), 2.65(2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.12-3.33(2H, m), 3.44-3.64(4H, m), 3.73(2H, t,  $J=11.6\text{Hz}$ ), 4.00(2H, d,  $J=12.4\text{Hz}$ ), 4.25-4.43(4H, m), 6.29-6.46(2H, m), 6.76(2H, s), 6.90-7.00(2H, m), 7.02(1H, s), 7.32(1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.40(1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 9.92(1H, s)。

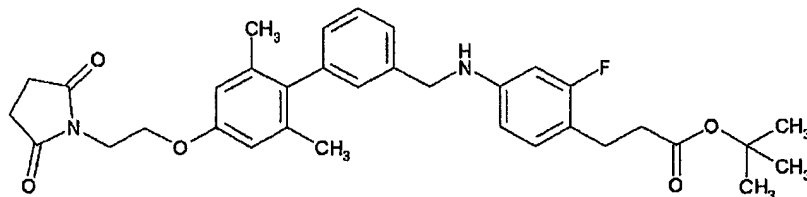
実施例 193 3-(4-((4'-[2-(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)エトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸 tert-ブチル



- 10 実施例 179 と同様にして、3-(2-フルオロ-4-[(4'-ヒドロキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル][(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸 tert-ブチルと 1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン-2,5-ジオンから表題化合物を無色油状物として得た。収率 25%。

- $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.38(9H, s), 1.84(6H, s), 2.45(2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.72(4H, s), 2.82(2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.94(2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 4.15(2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 4.92(2H, s), 6.59(2H, s), 6.69-6.84(2H, m), 6.90(1H, s), 6.93-7.10(2H, m), 7.19-7.36(2H, m), 7.46-7.74(4H, m)。

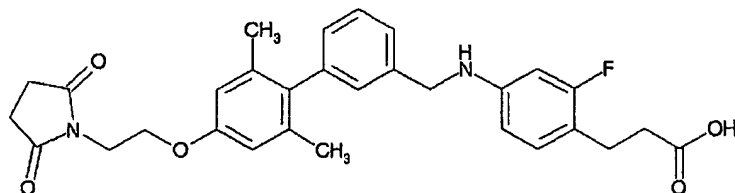
- 15 実施例 194 3-{4-[(4'-[2-(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)エトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル]アミノ}-2-フルオロフェニル}プロパン酸 tert-ブチル



実施例 180 と同様にして、3-(4-((4'-[2-(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)エトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸 tert-ブチルから表題化合物を無色非晶性粉末として得た。収率 79%。

- 5  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.41(9H, s), 1.95(6H, s), 2.46(2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 2.72(4H, s), 2.79(2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 3.95(2H, t,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 4.15(2H, t,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 4.32(2H, s), 6.23-6.38(2H, m), 6.62(2H, s), 6.94(1H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.01(1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.08(1H, s), 7.26-7.34(1H, m), 7.37(1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ )。

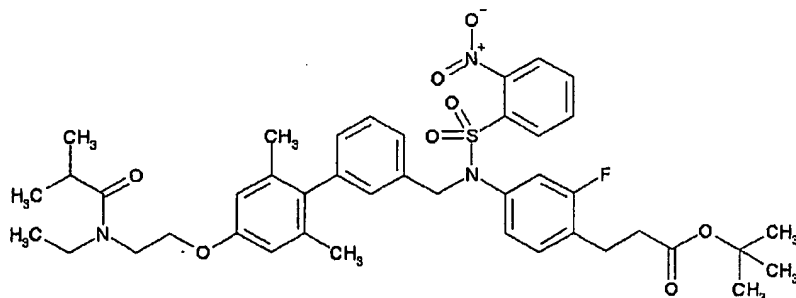
- 10 実施例 195 3-{4-[(4'-[2-(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)エトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル]アミノ}-2-フルオロフェニル}プロパン酸



- 15 実施例 162 と同様にして、3-{4-[(4'-[2-(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)エトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル]アミノ}-2-フルオロフェニル}プロパン酸 tert-ブチルから表題化合物を無色非晶性粉末として得た。収率 61%。

MS  $m/z$  519 ( $\text{MH}^+$ )。

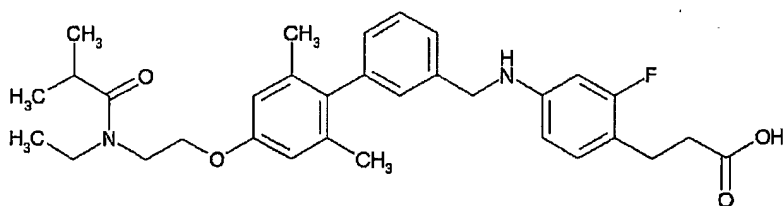
- 20 実施例 196 3-(4-[(4'-{2-[エチル(イソブチリル)アミノ]エトキシ}-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル][(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸 tert-ブチル



- 3-(2-フルオロ-4-{[(4'-ヒドロキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル][(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸 tert-ブチル (3.60 g, 5.67 mmol)、2-(エチルアミノ)エタノール (0.61 mL, 6.24 mmol) およびトリブチルホスフィン (2.26 mL, 8.51 mmol) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液に、室温攪拌下、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (2.21 g, 8.53 mmol) を加え 16 時間攪拌した。生じた沈殿物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=5/1~ヘキサン/酢酸エチル=1/3) に付し、3-(4-{[(4'-[2-(エチルアミノ)エトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル][(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸 tert-ブチルとトリブチルホスフィンオキシドの混合物 (6.11 g) を黄色油状物として得た。得られた油状物 (0.57 g) のピリジン (3 mL) 溶液に、室温攪拌下、塩化 2-メチルプロパノイル (0.17 mL, 1.62 mmol) と少量の N,N-ジメチルピリジン-4-アミンを加え 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣を酢酸エチルと飽和重曹水に分配し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10/1~ヘキサン/酢酸エチル=2/5) にて精製して、表題化合物 (0.35 g) を無色油状物として得た。

MS m/z 777 (MH<sup>+</sup>)。

- 20 実施例 197 3-(4-{[(4'-{2-[エチル(イソブチリル)アミノ]エトキシ}-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸

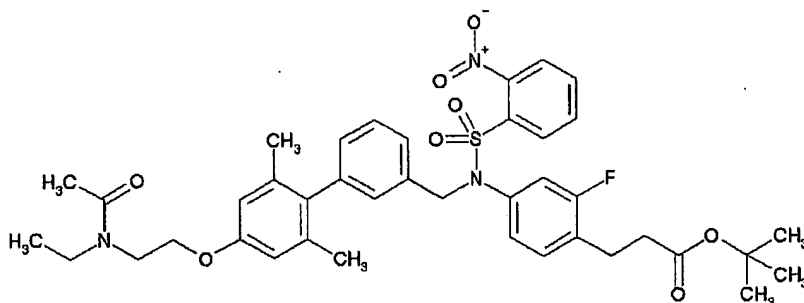


- 25 実施例 180 および実施例 162 と同様にして、3-(4-{[(4'-{2-[エチル(イソブチリル)アミノ]エトキシ}-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル][(2-

ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸 tert-ブチルから表題化合物を無色非晶性粉末として得た。収率 73% (2 工程)。

MS m/z 535 (MH<sup>+</sup>)。

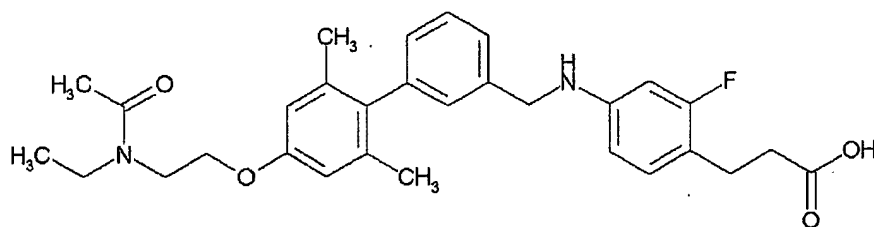
- 実施例 198 3-(4-[(4'-{2-[アセチル(エチル)アミノ]エトキシ}-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル][(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸 tert-ブチル



- 実施例 196 と同様にして、3-(2-フルオロ-4-[(4'-ヒドロキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル][(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸 tert-ブチル、2-(エチルアミノ)エタノールおよび無水酢酸から表題化合物 (0.19 g) を無色非晶性粉末として得た。

MS m/z 748 (MH<sup>+</sup>)。

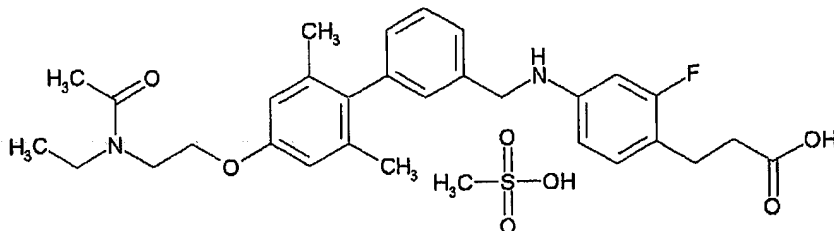
- 実施例 199 3-(4-[(4'-{2-[アセチル(エチル)アミノ]エトキシ}-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸



- 実施例 180 および実施例 162 と同様にして、3-(4-[(4'-{2-[アセチル(エチル)アミノ]エトキシ}-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル][(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸 tert-ブチルから表題化合物を無色非晶性粉末として得た。収率 81% (2 工程)。

- MS m/z 507 (MH<sup>+</sup>)。

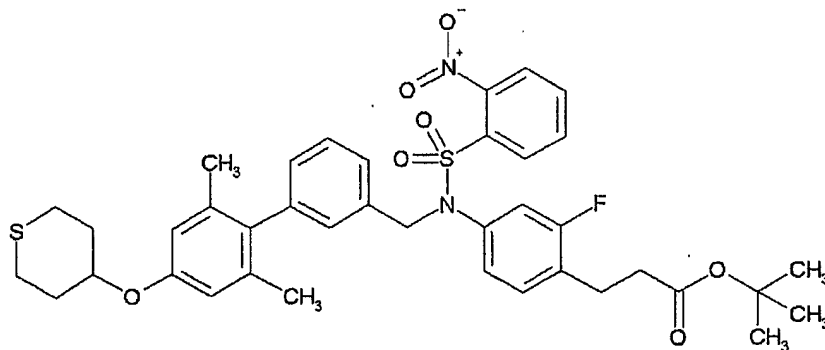
実施例 200 3-(4-{[(4'-{2-[アセチル(エチル)アミノ]エトキシ}-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸 メタンサルホン酸塩



- 5 実施例 84 と同様にして、3-(4-{[(4'-{2-[アセチル(エチル)アミノ]エトキシ}-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸から表題化合物を無色結晶として得た。収率 94%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.10-1.31(3H, m), 1.69-1.88(6H, m), 2.09-2.28(3H, m), 2.56(2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 2.72-2.93(5H, m), 3.48(2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ),  
 10 3.69(2H, t,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 4.03-4.20(2H, m), 4.52(2H, s), 6.53-6.68(2H, m), 6.69-6.83(1H, m), 6.92(1H, d,  $J=9.6\text{Hz}$ ), 6.98-7.23(3H, m), 7.35-7.51(2H, m)。

実施例 201 3-(4-{[(2',6'-ジメチル-4'-(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イルオキシ)ビフェニル-3-イル)メチル][(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミ  
 15 ノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸 tert-ブチル

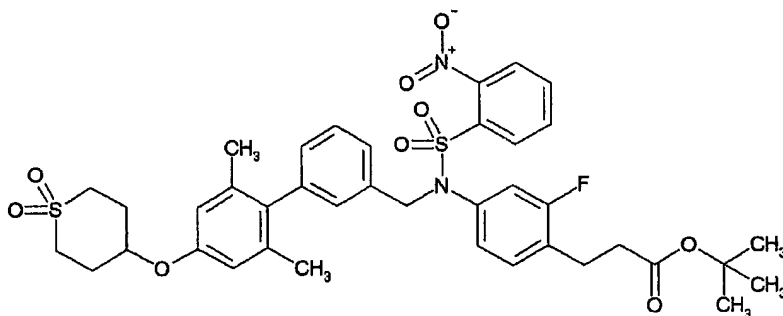


- 3-(2-フルオロ-4-{[(4'-ヒドロキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル][(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸 tert-ブチル (3.0 g、4.73 mmol)、テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-オール (0.62 g、  
 20 5.20 mmol) およびトリフェニルホスフィン (1.36 g、5.20 mmol) のテトラヒドロフラン (60 mL) 溶液に、室温攪拌下、アゾジカルボン酸ジエチル (40% ト

ルエン溶液、2.79 mL、6.15 mmol) を加え 16 時間攪拌した。反応液に上述の半量の試薬 (テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-オール、トリフェニルホスフィンおよびアゾジカルボン酸ジエチル) を加え、さらに 8 時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10/1~ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製して、表題化合物 (3.5 g、収率 100%) を淡黄色油状物として得た。

MS  $m/z$  735 ( $MH^+$ )。

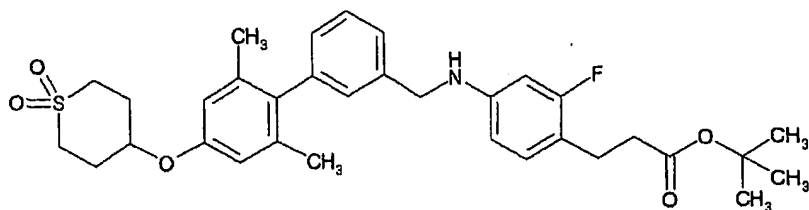
実施例 202 3-(4-({4'-[(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)オキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル}メチル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸 tert-ブチル



実施例 144 と同様にして、3-(4-({2',6'-ジメチル-4'-(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イルオキシ)ビフェニル-3-イル}メチル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸 tert-ブチルから表題化合物を無色非晶性粉末として得た。収率 68%。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.38(9H, s), 1.87(6H, s), 2.28-2.58(6H, m), 2.83(2H, t,  $J=7.6$ Hz), 2.88-3.02(2H, m), 3.36-3.53(2H, m), 4.61-4.70(1H, m), 4.94(2H, s), 6.65(2H, s), 6.70-6.84(2H, m), 6.93-7.10(3H, m), 7.20(1H, d,  $J=7.7$ Hz), 7.31(1H, t,  $J=7.8$ Hz), 7.46-7.54(1H, m), 7.54-7.62(1H, m), 7.63-7.74(2H, m)。

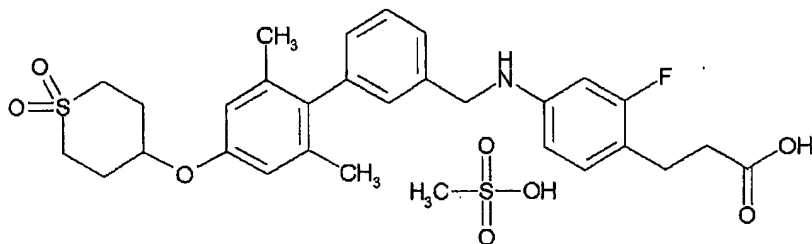
実施例 203 3-{4-[(4'-[(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)オキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル}メチル)アミノ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸 tert-ブチル



- 実施例 180 と同様にして、3-(4-((4'-[(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)オキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸 tert-ブチルから表題化合物を無色非晶性粉末として得た。収率 82%。

MS m/z 582 (MH<sup>+</sup>)。

実施例 204 3-{4-[(4'-[(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)オキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル)アミノ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸メタンスルホン酸塩



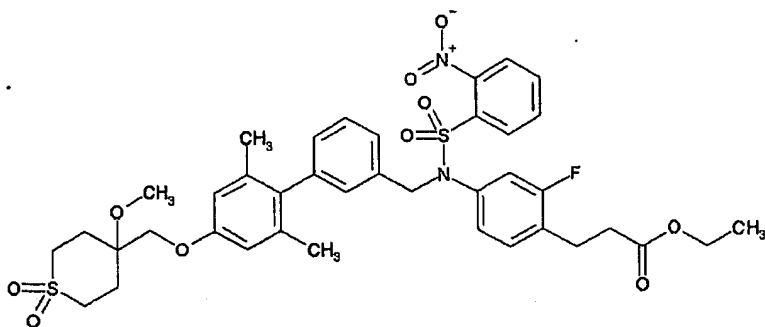
10

実施例 181 と同様にして、3-{4-[(4'-[(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)オキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル)アミノ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸 tert-ブチルから表題化合物を無色結晶として得た。収率 84%。

- 15 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.87(6H, s), 2.10-2.30(4H, m), 2.34-2.46(5H, m), 2.67(2H, t, J=7.5Hz), 3.06-3.28(4H, m), 4.35(2H, s), 4.63-4.77(1H, m), 6.35-6.53(2H, m), 6.78(2H, s), 6.92-7.10(3H, m), 7.32(1H, d, J=7.8Hz), 7.39(1H, t, J=7.5Hz)。

mp 174 °C。

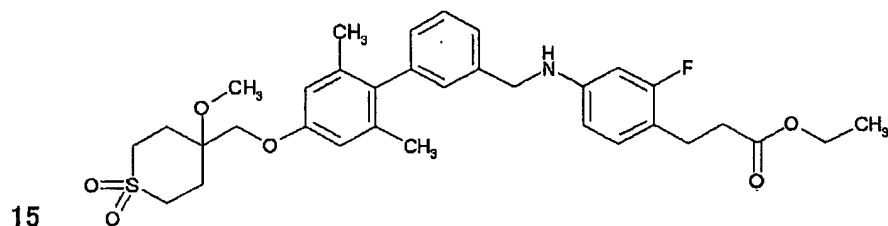
- 20 実施例 205 3-(2-フルオロ-4-((4'-[(4-メトキシ-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ)フェニル)プロパン酸エチル



- 3-(2-フルオロ-4-((4'-[4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸エチル (1.24 g、1.62 mmol) とヨードメタン (0.50 mL、8.1 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、0 °C 攪拌下、水素化ナトリウム (60% 油性、0.10 g、2.42 mmol) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和食塩水に分配し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10/1~ヘキサン/酢酸エチル=5/6) にて精製して、
- 10 表題化合物 (0.81 g、収率 64%) を黄色非晶性粉末として得た。

MS  $m/z$  783 ( $MH^+$ )。

実施例 206 3-{2-フルオロ-4-[(4'-[4-メトキシ-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル)アミノ}フェニル}プロパン酸エチル

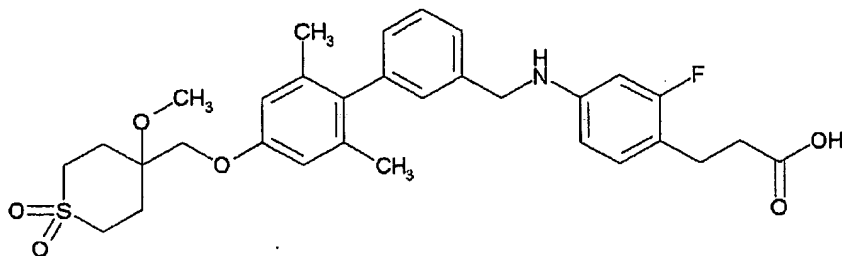


- 15 実施例 180 と同様にして、3-(2-フルオロ-4-((4'-[4-メトキシ-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸エチルから表題化合物を無色結晶として得た。収率 44%。

- 20 MS  $m/z$  598 ( $MH^+$ )。



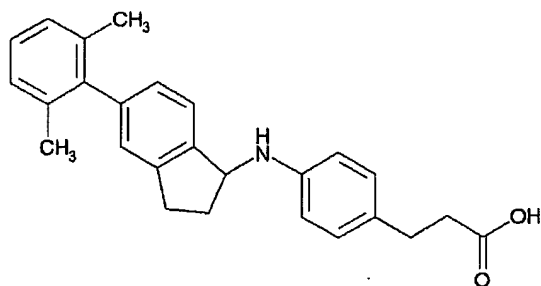
実施例 207 3-{2-フルオロ-4-[(4'-[(4-メトキシ-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル)アミノ]フェニル}プロパン酸



- 5 実施例 188 と同様にして、3-{2-フルオロ-4-[(4'-[(4-メトキシ-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル)アミノ]フェニル}プロパン酸エチルから表題化合物を無色結晶として得た。収率 60%。

MS  $m/z$  570 ( $MH^+$ )。

- 10 実施例 208 3-(4-{[5-(2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ}フェニル)プロパン酸

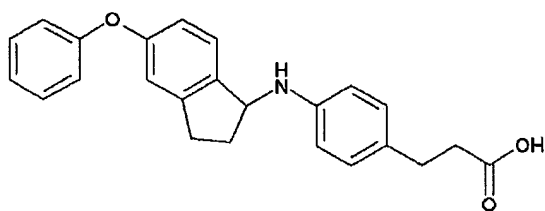


- 5-(2,6-ジメチルフェニル)インダン-1-オン (690 mg、2.92 mmol)、3-(4-アミノフェニル)プロパン酸メチル (937 mg、4.09 mmol)、および酢酸 (526 mg、8.76 mmol) を 1,2-ジクロロエタン (20 mL) に溶解し、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (1.86 g、8.76 mmol) を室温で少量づつ加え、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物に水を加えたのち、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5%~40% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製した。得られた油状物をテトラヒドロフラン (10 mL)、メタノール (6 mL)、水 (6 mL) に溶解し、水酸化リチウム-水和物 (133 mg、3.18 mmol) を加えて室

温で 3 時間攪拌した。反応混合物を 1 M 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10%~60% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (414 mg、収率 37%) を無色油状物として得た。

MS  $m/z$  386 ( $MH^+$ )。

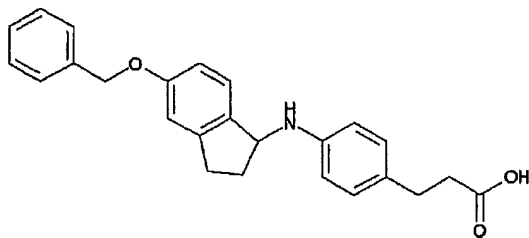
実施例 209 3-{4-[ (5-フェノキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) アミノ]フェニル}プロパン酸



10 実施例 208 と同様にして、5-フェノキシインダン-1-オンおよび 3-(4-アミノフェニル)プロパン酸メチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 26%。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.85-2.00 (1H, m), 2.51-2.70 (3H, m), 2.78-3.05 (4H, m), 4.96 (1H, t,  $J=6.6$ Hz), 6.62-6.70 (2H, m), 6.83-6.92 (2H, m), 6.98-7.15 (5H, m), 7.24-7.39 (3H, m)。

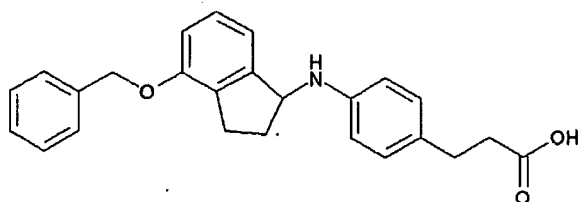
15 実施例 210 3-(4-{[5-(ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ}フェニル)プロパン酸



20 実施例 208 と同様にして、5-(ベンジルオキシ)インダン-1-オンおよび 3-(4-アミノフェニル)プロパン酸メチルから表題化合物を無色結晶として得た。収率 18%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.84-2.00 (1H, m), 2.48-2.70 (3H, m), 2.78-3.05 (4H, m), 4.92 (1H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 5.06 (2H, s), 6.64 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 6.80-6.91 (2H, m), 7.04 (2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.22-7.48 (6H, m)。

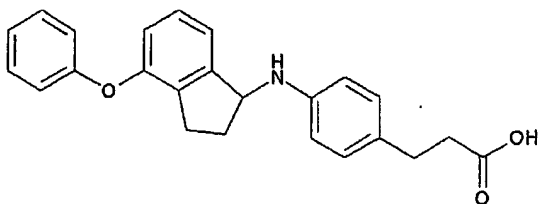
実施例 2 1 1 3-(4-{[4-(ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ}フェニル)プロパン酸



実施例 2 0 8 と同様にして、4-(ベンジルオキシ)インダン-1-オンおよび 3-(4-アミノフェニル)プロパン酸メチルから表題化合物を無色結晶として得た。収率 5%。

10  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.81-1.97 (1H, m), 2.51-2.70 (3H, m), 2.79-2.92 (3H, m), 2.99-3.12 (1H, m), 4.99 (1H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 5.11 (2H, s), 6.64 (2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 6.81 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 6.98 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.04 (2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.16 (1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.28-7.49 (5H, m)。

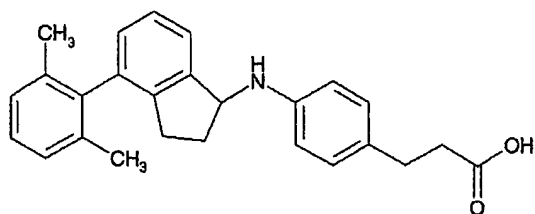
実施例 2 1 2 3-{4-[(4-フェノキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アミノ]フェニル}プロパン酸



実施例 2 0 8 と同様にして、4-フェノキシインダン-1-オンおよび 3-(4-アミノフェニル)プロパン酸メチルから表題化合物を無色結晶として得た。収率 26%。

20  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.81-1.96 (1H, m), 2.52-2.81 (4H, m), 2.83-3.01 (3H, m), 5.03 (1H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 6.67 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 6.84 (1H, dd,  $J=7.4, 1.5\text{Hz}$ ), 6.93-7.01 (2H, m), 7.02-7.23 (5H, m), 7.27-7.39 (2H, m)。

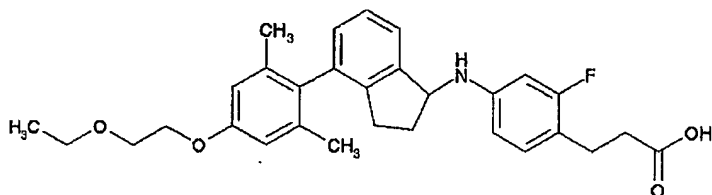
実施例 2 1 3 3-(4-{[4-(2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ}フェニル)プロパン酸



実施例 208 と同様にして、4-(2,6-ジメチルフエニル)インダン-1-オンおよび 3-(4-アミノフェニル)プロパン酸メチルから表題化合物を無色結晶として得た。収率 21%。

- 5  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.72-1.90 (1H, m), 1.98 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.43-2.60 (3H, m), 2.66 (2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 2.88 (2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 5.05 (1H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 6.69 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 6.97-7.20 (6H, m), 7.24-7.32 (1H, m), 7.35 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ).

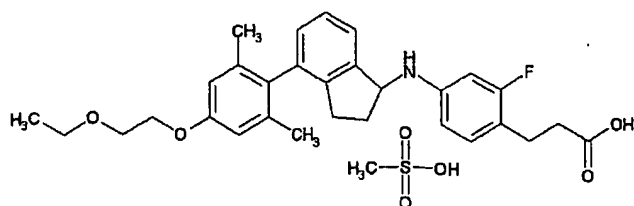
- 実施例 214 3-[4-(4-(2-エトキシエトキシ)-2,6-ジメチルフエニル)-  
10 2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸



実施例 208 と同様にして、4-[4-(2-エトキシエトキシ)-2,6-ジメチルフエニル]インダン-1-オンおよび 3-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 18%。

- 15  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.25 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.72-1.88 (1H, m), 1.94 (3H, s), 1.94-1.96 (3H, m), 2.39-2.61 (3H, m), 2.65 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.89 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.62 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.78-3.83 (2H, m), 4.10-4.17 (2H, m), 5.00 (1H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 6.39-6.46 (2H, m), 6.69 (2H, s), 6.97-7.05 (2H, m), 7.23-7.35 (2H, m).

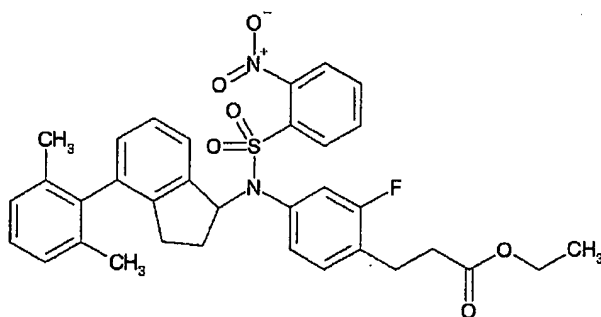
- 20 実施例 215 3-[4-(4-(2-エトキシエトキシ)-2,6-ジメチルフエニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸  
メタンスルホン酸塩



実施例 120 と同様にして、3-[4-({4-[4-(2-エトキシエトキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸から表題化合物を無色結晶として得た。収率 63%。

- 5  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.06-1.19(3H, m), 1.70-1.79(1H, m), 1.87(3H, s), 1.89(3H, s), 2.36-2.56(4H, m), 2.65-2.78(3H, m), 3.51(2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.66-3.73(2H, m), 4.05-4.12(2H, m), 5.04(1H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 5.04(1H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 6.50-6.59(2H, m), 6.71(2H, s), 6.90-7.07(2H, m), 7.23-7.32(2H, m)。

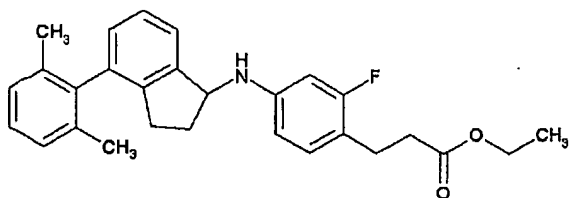
- 10 実施例 216 3-(4-{[4-(2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] [(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチル



- 15 実施例 9 と同様にして、4-(2,6-ジメチルフェニル)インダン-1-オールおよび 3-(2-フルオロ-4-{[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸エチルから表題化合物を淡黄色油状物として得た。収率 76%。

MS  $m/z$  617 ( $\text{MH}^+$ )。

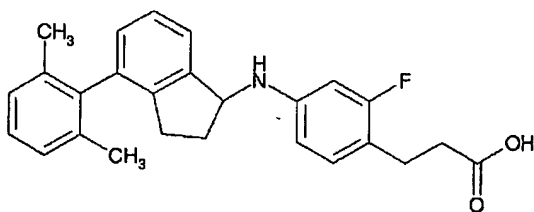
実施例 217 3-(4-{[4-(2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチル



実施例 10 と同様にして、3-(4-{[4-(2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 63%。

- 5  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.73-1.89(1H, m), 1.97(3H, s), 1.98(3H, s), 2.47-2.63(5H, m), 2.87(2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 4.02(1H, br s), 4.08-4.18(2H, m), 5.01(1H, br s), 6.38-6.46(2H, m), 6.96-7.05(2H, m), 7.07-7.20(3H, m), 7.23-7.37(2H, m)。

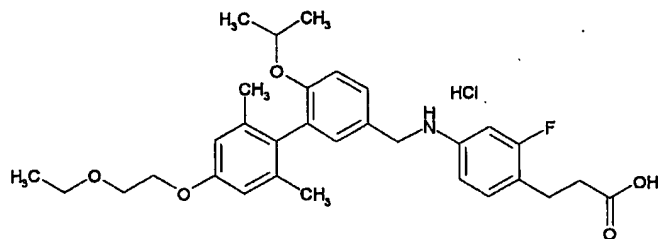
- 実施例 218 3-(4-{[4-(2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデ  
10 ン-1-イル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸



実施例 117 と同様にして、3-(4-{[4-(2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチルから表題化合物を無色結晶として得た。収率 58%。

- 15  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.73-1.90(1H, m), 1.97(3H, s), 1.98(3H, s), 2.41-2.62(3H, m), 2.65(2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.89(2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 5.01(1H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 6.38-6.47(2H, m), 6.97-7.06(2H, m), 7.07-7.21(3H, m), 7.27-7.37(2H, m)。

- 実施例 219 3-[4-({[4'-(2-エトキシエトキシ)-6-イソプロポキシ-2',6'-  
20 ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸  
塩酸塩



- [工程 1] 3-ブromo-4-イソプロポキシベンズアルデヒド (0.42 g、1.72 mmol)、[4-(2-エトキシエトキシ)-2,6-ジメチルフェニル]ボロン酸 (0.45 g、1.89 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (63 mg、0.069 mmol)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル (37 mg、0.10 mmol)、リン酸三カリウム (0.73 g、3.44 mmol) およびトルエン (20 mL) の混合物を窒素雰囲気下 90 °C で 18 時間攪拌した。反応液を冷却後、不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=9/1~ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で粗精製し、粗 4'-(2-エトキシエトキシ)-6-イソプロポキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルバルデヒド (0.22 g) を黄色油状物として得た。

- [工程 2] 得られた油状物および 3-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチル (0.14 g、0.67 mmol) の 1,2-ジクロロエタン (4.4 mL) 溶液に酢酸 (0.12 mL、2.01 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液に水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (0.43 g、2.01 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10/1~ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で粗精製し、粗 3-[4-([4'-(2-エトキシエトキシ)-6-イソプロポキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル)アミノ]-2-フルオロフェニル]プロパン酸エチル (0.26 g) を無色油状物として得た。

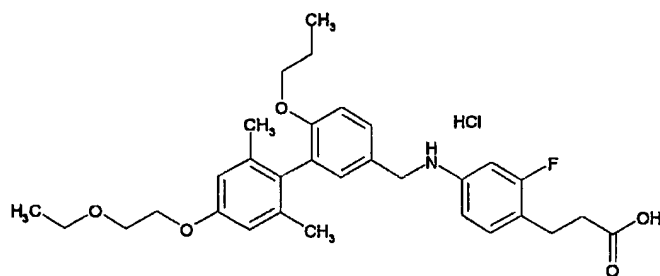
- [工程 3] 得られた油状物のメタノール (2.6 mL) およびテトラヒドロフラン (5.2 mL) の混合溶液に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.94 mL、0.94 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を 1 規定塩酸で中和した後、酢酸エチルで希釈、水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、

減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=4/1～ヘキサン/酢酸エチル=1/2）で精製し、無色油状物を得た。得られた油状物を酢酸エチルに溶解し、4 規定塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、析出した結晶を濾取、酢酸エチルで洗浄、乾燥し、ベージュ色結晶の表題化合物（93

5 mg、収率 10%、3 工程）を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.12(6H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 1.24(3H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 1.77(6H, s), 2.66(2H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 2.82(2H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 3.61(2H, q,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 3.78(2H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 4.10(2H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 4.37(1H, m), 4.43(2H, s), 6.59(2H, s), 6.64(1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 6.84(1H, m), 6.92-  
10 7.12(3H, m), 7.55(1H, dd,  $J=2.4, 8.7\text{Hz}$ )。

実施例 220 3-[4-([4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチル-6-プロポキシビフェニル-3-イル]メチル)アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸 塩酸塩

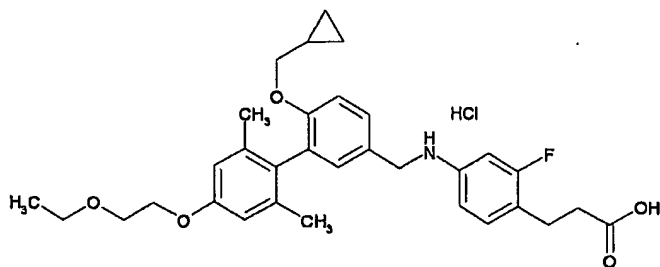


15 実施例 219 と同様にして、3-プロモ-4-プロポキシベンズアルデヒド、[4-(2-エトキシエトキシ)-2,6-ジメチルフェニル]ボロン酸および 3-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチルから表題化合物をベージュ色結晶として得た。収率 17%。

MS(APCI-) : 522 (M-H、フリー体として)。

20 実施例 221 3-[4-([6-(シクロプロピルメトキシ)-4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル)アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸 塩酸塩

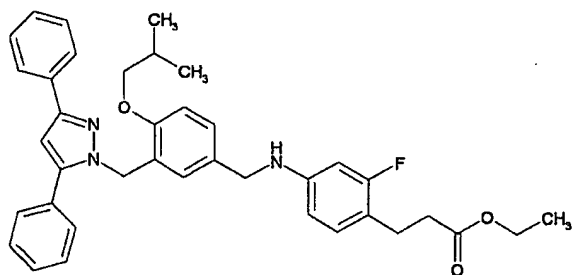




- 実施例 2 1 9 と同様にして、3-ブromo-4-シクロプロピルメトキシベンズアルデヒド、[4-(2-エトキシエトキシ)-2,6-ジメチルフェニル]ボロン酸および 3-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチルから表題化合物をベージュ色結晶として得た。収率 25%。

MS(APCI-)：534 (M-H、フリー体として)。

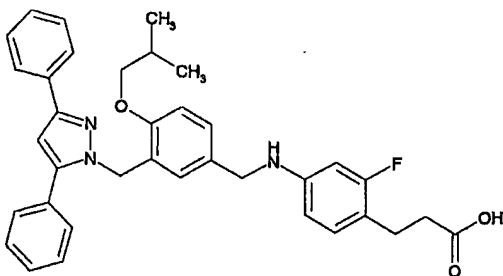
実施例 2 2 2 3-[4-({3-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-4-イソブトキシベンジル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸エチル



- 10 実施例 1 5 6 と同様にして、3-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-4-イソブトキシベンズアルデヒドおよび 3-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチルから表題化合物を無色結晶として得た。収率 70%。

MS(ESI+)：606 (M+H)。

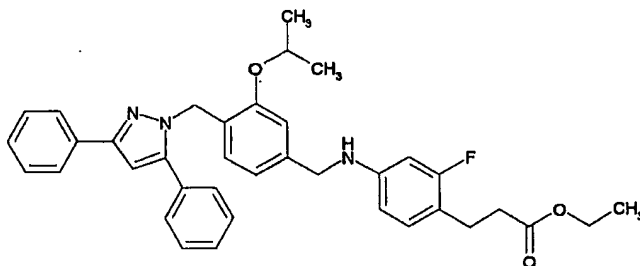
実施例 2 2 3 3-[4-({3-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-4-イソブトキシベンジル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸



実施例 1 5 7 と同様にして、3-[4-({3-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-4-イソプロトキシベンジル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸エチルから表題化合物を無色結晶として得た。収率 70%。

MS (ESI+): 578 (M+H)。

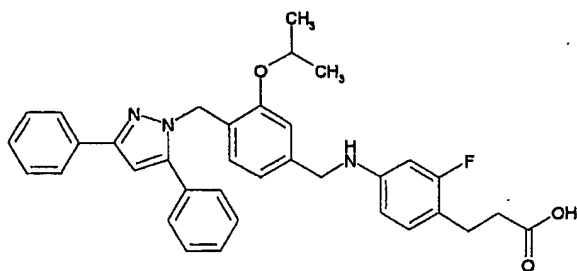
- 5 実施例 2 2 4 3-[4-({4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-3-イソプロポキシベンジル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸エチル



- 4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-3-イソプロポキシベン  
ズアルデヒド (0.38 g、0.95 mmol) および 3-(4-アミノ-2-フルオロフェニ  
10 ル)プロパン酸エチル (0.20 g、0.95 mmol) の 1,2-ジクロロエタン (7.0 mL)  
溶液に、酢酸 (0.16 mL、2.86 mmol) を加え室温で 3 時間攪拌した後、水素  
化トリアセトキシホウ素ナトリウム (0.61 g、2.86 mmol) を加え、さらに 3  
時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄後、無  
水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグ  
15 ラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=4/1~ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製して、  
表題化合物 (0.52 g、収率 92%) を無色油状物として得た。

- <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.19-1.27(9H, m), 2.54(2H, t, J=7.8Hz), 2.84(2H,  
t, J=7.8Hz), 4.11(2H, t, J=7.2Hz), 4.22(2H, s), 4.53(1H, m), 5.38(2H,  
s), 6.25-6.35(2H, m), 6.70(1H, s), 6.74-6.85(3H, m), 6.96(1H, t,  
20 J=8.4Hz), 7.25-7.45(8H, m), 7.87(2H, dd, J=1.5, 8.4Hz)。

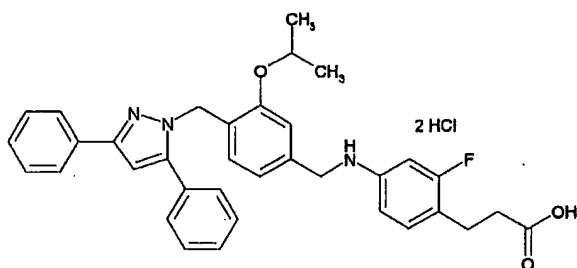
実施例 2 2 5 3-[4-({4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-  
3-イソプロポキシベンジル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸



実施例 1 5 7 と同様にして、3-[4-({4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-3-イソプロポキシベンジル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸エチルから表題化合物を無色粉末として得た。収率 99%。

5 MS(ESI+): 564 (M+H)。

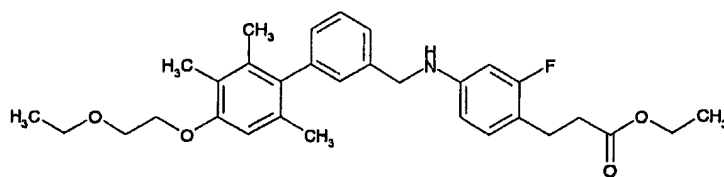
実施例 2 2 6 3-[4-({4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-3-イソプロポキシベンジル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸 二塩酸塩



3-[4-({4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-3-イソプロポキシベンジル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸 (0.40 g, 0.71 mmol) を酢酸エチル (4.0 mL) に溶解し、4 規定塩化水素/酢酸エチル溶液 (0.53 mL、2.1 mmol) を加えた。析出した結晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄後、乾燥して、表題化合物 (0.41 g、収率 90%) を無色結晶として得た。

MS(ESI+): 564 (M+H、フリー体として)。

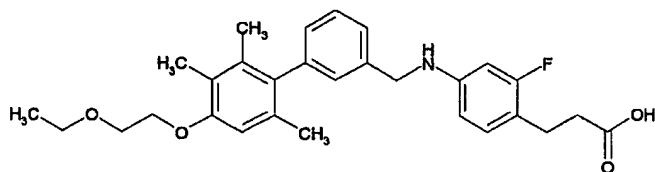
15 実施例 2 2 7 3-[4-({[4'-(2-エトキシエトキシ)-2',3',6'-トリメチルビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸エチル



実施例 2 2 4 と同様にして、4'-(2-エトキシエトキシ)-2',3',6'-トリメチル  
 ビフェニル-3-カルバルデヒドおよび 3-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)プロパ  
 ン酸エチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 100%。

- <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.19-1.29(6H, m), 1.90(3H, s), 1.95(3H, s),  
 5 2.17(3H, s), 2.54(2H, t, J=7.8Hz), 2.84(2H, t, J=7.8Hz), 3.64(2H, q,  
 J=6.9Hz), 3.83(2H, t, J=5.1Hz), 4.07-4.18(5H, m), 4.32(2H, s), 6.25-  
 6.37(2H, m), 6.64(1H, s), 6.95(1H, t, J=8.4Hz), 7.03(1H, d, J=7.5Hz),  
 7.08(1H, s), 7.29(1H, d, J=7.5Hz), 7.38(1H, t, J=7.5Hz)。

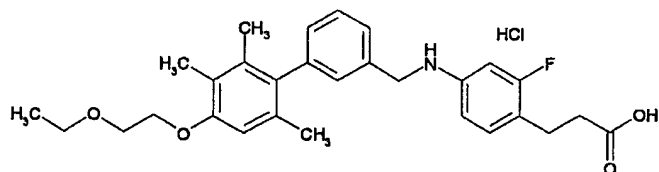
- 実施例 2 2 8 3-[4-({[4'-(2-エトキシエトキシ)-2',3',6'-トリメチルビフ  
 10 エニル-3-イル]メチル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸



実施例 1 5 7 と同様にして、3-[4-({[4'-(2-エトキシエトキシ)-2',3',6'-  
 トリメチルビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン  
 酸エチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 95%。

- 15 MS(ESI<sup>+</sup>): 480 (M+H)。

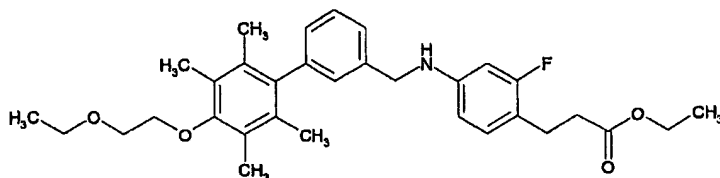
実施例 2 2 9 3-[4-({[4'-(2-エトキシエトキシ)-2',3',6'-トリメチルビフ  
 エニル-3-イル]メチル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸 塩酸塩



- 実施例 2 2 6 と同様にして、3-[4-({[4'-(2-エトキシエトキシ)-2',3',6'-  
 20 トリメチルビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン  
 酸から表題化合物を無色結晶として得た。収率 79%。

MS(ESI<sup>+</sup>): 480 (M+H、フリー体として)。

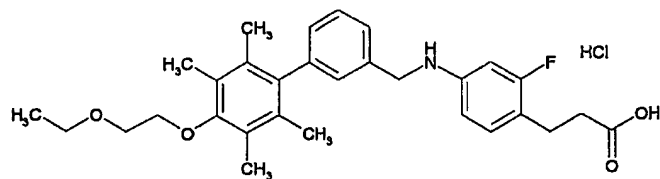
実施例 230 3-[4-([4'-(2-エトキシエトキシ)-2',3',5',6'-テトラメチル  
 ビフェニル-3-イル]メチル)アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸エチル



4'-(2-エトキシエトキシ)-2',3',5',6'-テトラメチルビフェニル-3-カルバ  
 5 ルデヒド (0.300 g、0.99 mmol) および 3-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)プ  
 ロパン酸エチル (0.194 g、0.99 mmol) の 1,2-ジクロロエタン (7.0 mL) 溶  
 液に、酢酸 (0.158 mL、2.76 mmol) を加え室温で 3 時間攪拌した後、水素化  
 トリアセトキシホウ素ナトリウム (0.585 g、2.76 mmol) を加え、さらに 3  
 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水および飽和食塩水で洗  
 10 浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムク  
 ロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10/1~ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で  
 精製して、表題化合物 (0.400 g、収率 84%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.23(3H, t, J=7.2Hz), 1.28(3H, t, J=7.2Hz),  
 1.86(6H, s), 2.23(6H, s), 2.54(2H, t, J=7.8Hz), 2.84(2H, t, J=7.8Hz),  
 15 3.64(2H, q, J=7.2Hz), 3.77-3.83(2H, m), 3.88-3.94(2H, m), 4.11(2H, q,  
 J=7.2Hz), 4.32(2H, s), 6.26-6.36(2H, m), 6.95(1H, t, J=8.4Hz),  
 7.02(1H, m), 7.08(1H, s), 7.29(1H, d, J=7.5Hz), 7.38(1H, t, J=7.5Hz)。

実施例 231 3-[4-([4'-(2-エトキシエトキシ)-2',3',5',6'-テトラメチル  
 ビフェニル-3-イル]メチル)アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸 塩酸塩



20

3-[4-([4'-(2-エトキシエトキシ)-2',3',5',6'-テトラメチルビフェニル-  
 3-イル]メチル)アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸エチル (0.40 g、0.77  
 mmol) のメタノール (4.0 mL) およびテトラヒドロフラン (8.0 mL) 混合溶液

に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.53 mL、1.53 mmol) を加え、50 °C で 2 時間攪拌した。反応液を 1 規定塩酸で中和した後、酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=4/1~ヘキサン/酢酸エチル=1/2) で精製し、無色油状物を得た。得られた油状物を酢酸エチルに溶解し、4 規定塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、析出した結晶を濾取、酢酸エチルで洗浄後、乾燥して、表題化合物 (0.28 g、収率 70%) を無色結晶として得た。

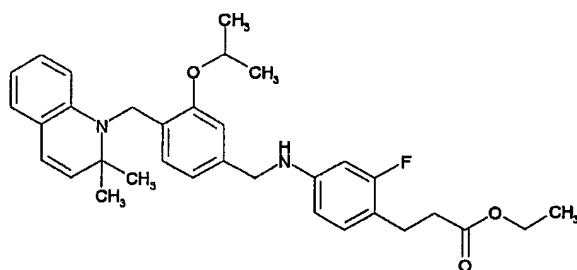
MS (ESI+): 494 (M+H、フリー体として)。

10 元素分析値  $C_{30}H_{37}NO_4ClF$  として

計算値: C, 67.98; H, 7.04; N, 2.64。

実験値: C, 68.00; H, 7.07; N, 2.42。

実施例 2 3 2 3-[4-({4-[(2,2-ジメチルキノリン-1(2H)-イル)メチル]-3-イソプロポキシベンジル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸エチル

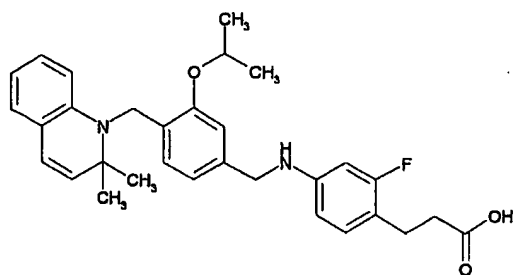


15

実施例 2 2 4 と同様にして、4-[(2,2-ジメチルキノリン-1(2H)-イル)メチル]-3-イソプロポキシベンズアルデヒドおよび 3-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 90%。

MS (ESI+): 531 (M+H)。

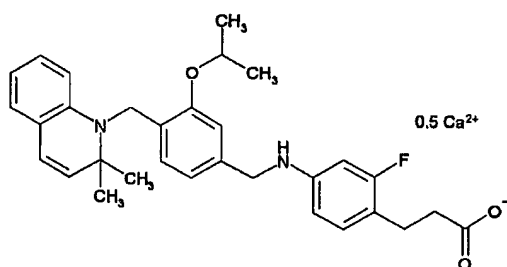
20 実施例 2 3 3 3-[4-({4-[(2,2-ジメチルキノリン-1(2H)-イル)メチル]-3-イソプロポキシベンジル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸



実施例 1 5 7 と同様にして、3-[4-({4-[(2,2-ジメチルキノリン-1(2H)-イル)メチル]-3-イソプロポキシベンジル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸エチルから表題化合物を黄色油状物として得た。収率 95%。

5 MS(ESI<sup>+</sup>): 503 (M+H)。

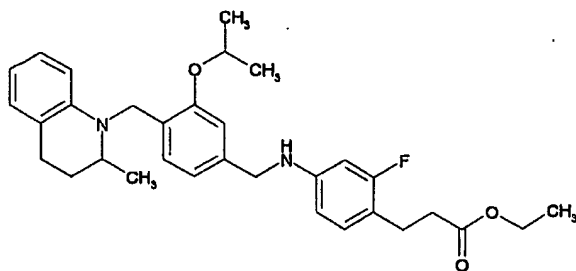
実施例 2 3 4 3-[4-({4-[(2,2-ジメチルキノリン-1(2H)-イル)メチル]-3-イソプロポキシベンジル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸 カルシウム塩



3-[4-({4-[(2,2-ジメチルキノリン-1(2H)-イル)メチル]-3-イソプロポキシベンジル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸 (0.12 g、0.24 mmol) をメタノール (2 mL) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.24 mL、0.24 mmol) を加えた。次いで、塩化カルシウム (13 mg、0.12 mmol) の水 (1 mL) 溶液を加え、析出した固体を濾取、水およびメタノールで洗浄、乾燥し、無色粉末の表題化合物 (53 mg、収率 43%) を得た。

15 MS(ESI<sup>+</sup>): 503 (M+H、フリー体として)。

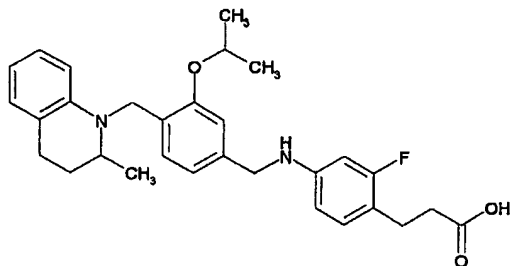
実施例 2 3 5 3-[2-フルオロ-4-({3-イソプロポキシ-4-[(2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)メチル]ベンジル}アミノ)フェニル]プロパン酸エチル



実施例 2 2 4 と同様にして、3-イソプロポキシ-4-[(2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)メチル]ベンズアルデヒドおよび 3-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 82%。

MS(ESI<sup>+</sup>): 519 (M+H)。

実施例 2 3 6 3-[2-フルオロ-4-({3-イソプロポキシ-4-[(2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)メチル]ベンジル}アミノ)フェニル]プロパン酸

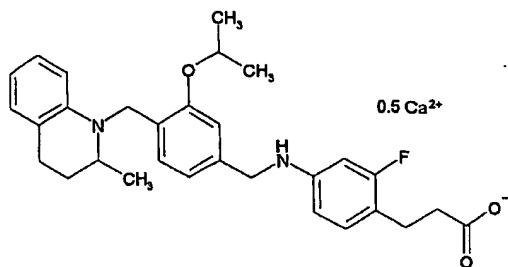


10 実施例 1 5 7 と同様にして、3-[2-フルオロ-4-({3-イソプロポキシ-4-[(2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)メチル]ベンジル}アミノ)フェニル]プロパン酸エチルから表題化合物を黄色油状物として得た。収率 88%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.19(3H, d, J=6.3Hz), 1.36(6H, dd, J=6.0, 2.4Hz), 1.83(1H, m), 2.03(1H, m), 2.61(2H, t, J=7.8Hz), 2.75(1H, m), 2.81-  
15 3.00(3H, m), 3.56(1H, m), 4.22(2H, s), 4.36(1H, d, J=18.0Hz), 4.49(1H, d, J=18.0Hz), 4.60(1H, m), 6.26-6.38(3H, m), 6.54(1H, m), 6.78(1H, d, J=7.8Hz), 6.85-7.02(4H, m), 7.09(1H, d, J=7.8Hz)。

実施例 2 3 7 3-[2-フルオロ-4-({3-イソプロポキシ-4-[(2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)メチル]ベンジル}アミノ)フェニル]プロパン酸 カル  
20 シウム塩

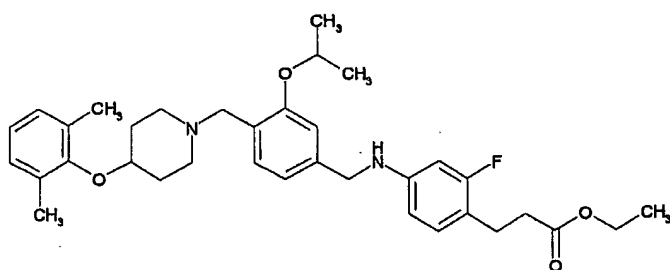




実施例 2 3 4 と同様にして、3-[2-フルオロ-4-({3-イソプロポキシ-4-[(2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)メチル]ベンジル}アミノ)フェニル]プロパン酸から表題化合物をベージュ色粉末として得た。収率 68%。

- 5  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.09 (3H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.29 (6H, dd,  $J=5.1$ , 2.1Hz), 1.77 (1H, m), 1.91 (1H, m), 2.06-2.17 (2H, m), 2.54-2.90 (4H, m), 3.55 (1H, m), 4.14 (2H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 4.25 (1H, d,  $J=17.7\text{Hz}$ ), 4.39 (1H, d,  $J=17.7\text{Hz}$ ), 4.61 (1H, m), 6.15 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 6.19-6.35 (3H, m), 6.41 (1H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.74-6.85 (2H, m), 6.85-6.97 (3H, m), 7.00 (1H, s)。
- 10

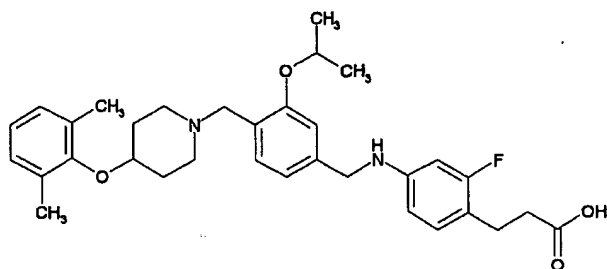
実施例 2 3 8 3-{4-[(4-{[4-(2,6-ジメチルフェノキシ)ピペリジン-1-イル]メチル}-3-イソプロポキシベンジル)アミノ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸エチル



- 15 実施例 2 2 4 と同様にして、4-{[4-(2,6-ジメチルフェノキシ)ピペリジン-1-イル]メチル}-3-イソプロポキシベンズアルデヒドおよび 3-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 67%。

MS(ESI $^+$ ): 577 (M+H)。

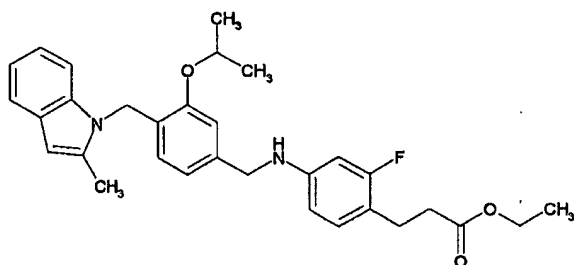
- 20 実施例 2 3 9 3-{4-[(4-{[4-(2,6-ジメチルフェノキシ)ピペリジン-1-イル]メチル}-3-イソプロポキシベンジル)アミノ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸



実施例 1 5 7 と同様にして、3-{4-[(4-{[4-(2,6-ジメチルフェノキシ)ピペリジン-1-イル]メチル}-3-イソプロポキシベンジル)アミノ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸エチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 99%。

5 MS(ESI<sup>+</sup>): 549 (M+H)。

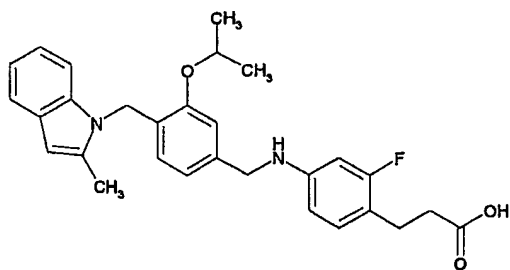
実施例 2 4 0 3-[2-フルオロ-4-({3-イソプロポキシ-4-[(2-メチル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}アミノ)フェニル]プロパン酸エチル



10 実施例 2 2 4 と同様にして、3-イソプロポキシ-4-[(2-メチル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンズアルデヒドおよび 3-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 16%。

MS(ESI<sup>+</sup>): 503 (M+H)。

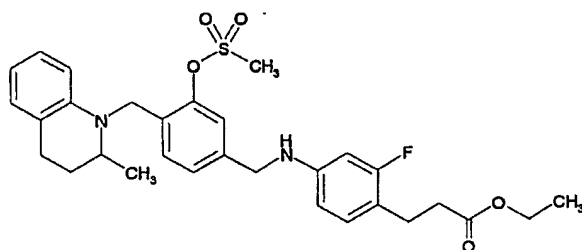
実施例 2 4 1 3-[2-フルオロ-4-({3-イソプロポキシ-4-[(2-メチル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}アミノ)フェニル]プロパン酸



実施例 1 5 7 と同様にして、3-[2-フルオロ-4-({3-イソプロポキシ-4-[(2-メチル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}アミノ)フェニル]プロパン酸エチルから表題化合物をオレンジ色粉末として得た。収率 81%。

MS (APCI+): 475 (M+H)。

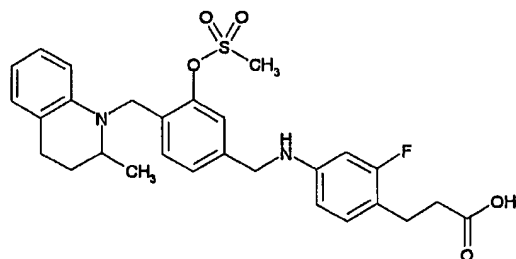
- 5 実施例 2 4 2 3-[2-フルオロ-4-({4-[(2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)メチル]-3-[(メチルスルホニル)オキシ]ベンジル}アミノ)フェニル]プロパン酸エチル



- 10 実施例 1 7 7 と同様にして、メタンスルホン酸 5-(ヒドロキシメチル)-2-[(2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)メチル]フェニルおよび 3-(2-フルオロ-4-[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ)フェニル]プロパン酸エチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 83%。

MS (ESI+): 555 (M+H)。

- 15 実施例 2 4 3 3-[2-フルオロ-4-({4-[(2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)メチル]-3-[(メチルスルホニル)オキシ]ベンジル}アミノ)フェニル]プロパン酸

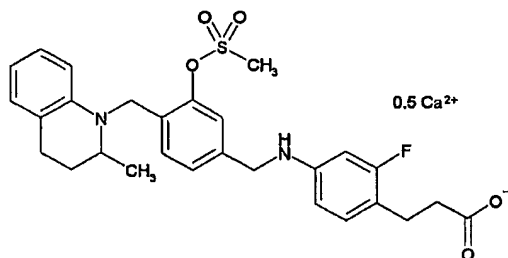


- 20 3-[2-フルオロ-4-({4-[(2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)メチル]-3-[(メチルスルホニル)オキシ]ベンジル}アミノ)フェニル]プロパン酸エチル (0.60 g, 1.07 mmol) のメタノール (3.0 mL) およびテトラヒドロフラン (6.0 mL) の混合溶液に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.14 mL, 2.14

mmol) を加え、50 °C で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、10% クエン酸水溶液および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣を分取 HPLC (グラジエントサイクル A) で精製し、無色油状物を得た。得られた油状物を酢酸エチルに溶解し、飽和重層水で中和、飽和食塩水で洗浄後、乾燥して、表題化合物 (0.25 g、収率 56%) を無色油状物として得た。

MS (ESI+): 527 (M+H)。

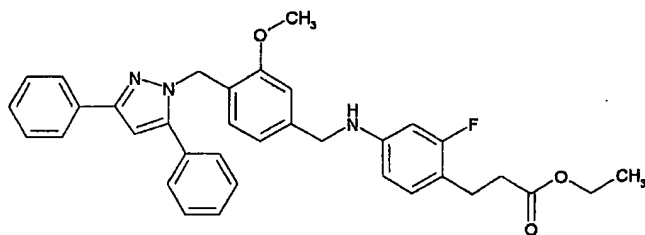
実施例 244 3-[2-フルオロ-4-({4-[(2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)メチル]-3-[(メチルスルホニル)オキシ]ベンジル}アミノ)フェニル]プロパン酸 カルシウム塩



実施例 234 と同様にして、3-[2-フルオロ-4-({4-[(2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)メチル]-3-[(メチルスルホニル)オキシ]ベンジル}アミノ)フェニル]プロパン酸から表題化合物を無色粉末として得た。収率 66%。

MS (ESI+): 527 (M+H、フリー体として)。

実施例 245 3-[4-({4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-3-メトキシベンジル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸エチル

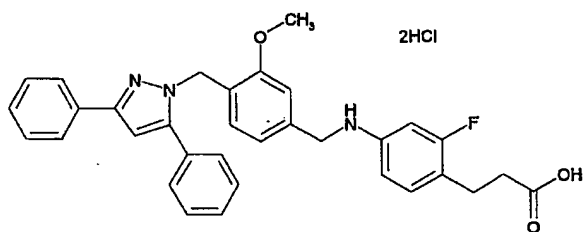


実施例 177 と同様にして、{4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-3-メトキシフェニル}メタノールおよび 3-(2-フルオロ-4-[(2-ニトロフ

エニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸エチルから表題化合物を淡黄色油状物として得た。収率 82%。

MS(ESI+): 564 (M+H)。

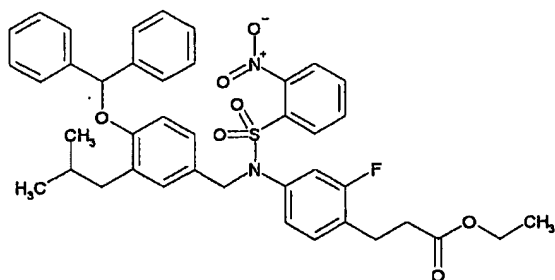
- 実施例 246 3-[4-({4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-3-メトキシベンジル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸 二塩酸塩



- 3-[4-({4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-3-メトキシベンジル}アミノ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸エチル (0.57 g, 1.01 mmol) のメタノール (4.0 mL) およびテトラヒドロフラン (8.0 mL) の混合溶液に、1  
10 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.02 mL, 2.02 mmol) を加え、室温で 3 時間 攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、10% クエン酸水溶液および飽和食塩 水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲル  
15 4 規定塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、析出した結晶を濾取、酢酸エチルで洗 浄後、乾燥して、表題化合物 (0.48 g, 収率 77%) を無色結晶として得た。

MS(ESI+): 536 (M+H、フリー体として)。

- 実施例 247 3-(4-{[4-(ジフェニルメトキシ)-3-イソブチルベンジル][(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチル

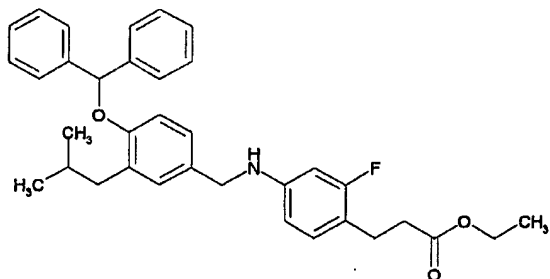


[4-(ジフェニルメトキシ)-3-イソブチルフェニル]メタノール (0.49 g、1.41 mmol)、3-(2-フルオロ-4-{[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸エチル (0.62 g、1.56 mmol) およびトリフェニルホスフィン (0.55 g、2.10 mmol) のテトラヒドロフラン (25 mL) 溶液に室温でアゾジカルボン酸  
5 ジエチル (40% トルエン溶液、0.93 mL、2.13 mmol) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=3/97~15/85) に付し、表題化合物 (800 mg、収率 78%) を無色油状物として得た。

MS  $m/z$  747 ( $(M+Na)^+$ )。

10  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 0.83 (6H, d,  $J=6.6$ Hz), 1.20 (3H, t,  $J=7.0$ Hz), 1.80-2.00 (1H, m), 2.45-2.60 (4H, m), 2.87 (2H, t,  $J=7.8$ Hz), 4.10 (2H, q,  $J=7.0$ Hz), 4.77 (2H, s), 6.12 (1H, s), 6.62 (1H, d,  $J=7.6$ Hz), 6.68-7.70 (19H, m)。

実施例 248 3-(4-{[4-(ジフェニルメトキシ)-3-イソブチルベンジル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチル  
15

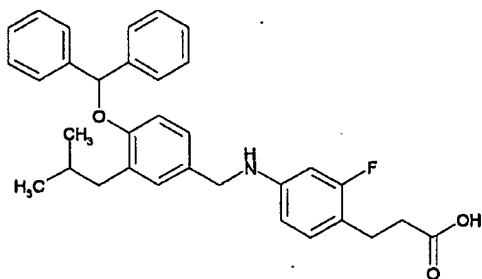


3-(4-{[4-(ジフェニルメトキシ)-3-イソブチルベンジル] [(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチル (0.80 g、1.10 mmol) およびメルカプト酢酸 (0.17 mL、2.45 mmol) の  $N,N$ -ジメチルホルム  
20 アミド (15 mL) 溶液に水酸化リチウム一水和物 (0.20 g、4.77 mmol) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を 10% 炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=3/97~15/85) に付し、表題化合物 (552 mg、収率  
25 93%) を淡黄色油状物として得た。

MS  $m/z$  562 ( $(M+Na)^+$ ).

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 0.91(6H, d,  $J=6.3Hz$ ), 1.22(3H, t,  $J=7.2Hz$ ), 1.94-2.08(1H, m), 2.50-2.64(4H, m), 2.83(2H, t,  $J=7.8Hz$ ), 3.88(1H, br s), 4.10(2H, q,  $J=7.2Hz$ ), 4.12(2H, s), 6.15(1H, s), 6.23-6.32(2H, m), 6.70(1H, d,  $J=8.4Hz$ ), 6.90-7.45(12H, m)。

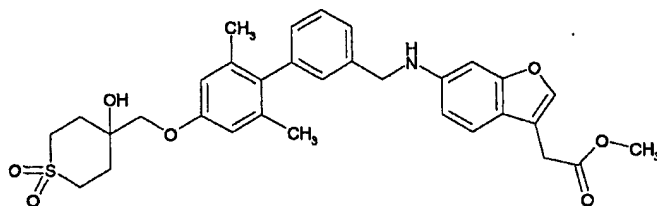
実施例 249 3-(4-{[4-(ジフェニルメトキシ)-3-イソブチルベンジル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸



3-(4-{[4-(ジフェニルメトキシ)-3-イソブチルベンジル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチル (0.50 g, 0.93 mmol) のメタノール (8 mL) およびテトラヒドロフラン (8 mL) の混合溶液に 85% 水酸化カリウム (0.20 g, 3.03 mmol) 水溶液 (4 mL) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液に水を加え、10% クエン酸水溶液で弱酸性にして、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより得られた残渣を酢酸エチル-ジエチルエーテルから再結晶して、表題化合物 (354 mg、収率 75%) を無色プリズム晶として得た。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 0.92(6H, d,  $J=6.3Hz$ ), 1.92-2.12(1H, m), 2.58(2H, d,  $J=7.2Hz$ ), 2.60(2H, t,  $J=7.8Hz$ ), 2.85(2H, t,  $J=7.8Hz$ ), 4.12(2H, s), 6.16(1H, s), 6.25-6.36(2H, m), 6.71(1H, d,  $J=8.2Hz$ ), 6.90-7.48(12H, m)。

実施例 250 {6-[(4'-[4-(ヒドロキシ-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル}メチル)アミノ]-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル



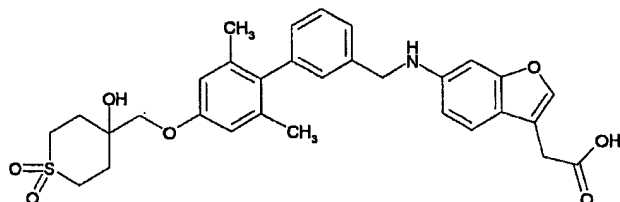
- (6-[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチル (1.95 g、5.00 mmol)、4-([3'-(ヒドロキシメチル)-2,6-ジメチルビフェニル-4-イル]オキシ}メチル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-オール (1.79 g、5.00 mmol) およびトリフェニルホスフィン (2.63 g、10.0 mmol) のトルエン (75 mL) 溶液にアゾジカルボン酸ジエチル (40% トルエン溶液、4.55 mL、10.0 mmol) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 20/80~60/40) で精製して、(6-([4'-[(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル}メチル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルを橙色油状物として得た。
- 得られた油状物を酢酸エチル (20 mL) に溶解させ、氷冷下、m-クロロ過安息香酸 (72%、2.39 g、9.99 mmol) を加えた。室温まで徐々に昇温して 24 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、1 M 水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にして、
- 酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=70/30~100/0) で精製して、(6-([4'-[(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル}メチル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチルを橙色油状物として得た。得られた油状物およびメルカプト酢酸 (0.694 mL、9.99 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に水酸化リチウム一水和物 (0.838 g、20.0 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。残渣に酢酸エチルを加え、飽和重曹水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=40/60~80/20) で精製し、ヘキサノー酢酸エチルか



ら再結晶して、表題化合物 (1.13 g、収率 39%、3 工程) を淡黄色結晶として得た。

MS  $m/z$  578 ( $MH^+$ )。

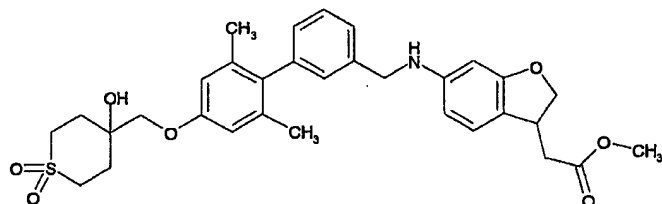
- 実施例 251 {6-[(4'-[(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チ  
5 オピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル)アミ  
ノ]-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸



- 実施例 6 と同様にして、{6-[(4'-[(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシドテトラヒ  
ドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メ  
10 チル)アミノ]-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルから表題化合物を淡緑色結晶  
として得た。収率 89%。

MS  $m/z$  564 ( $MH^+$ )。

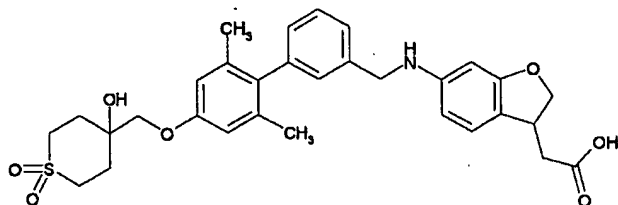
- 実施例 252 {6-[(4'-[(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チ  
オピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル)アミ  
15 ノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル



- 参考例 21 と同様にして、{6-[(4'-[(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシドテトラ  
ヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)  
メチル)アミノ]-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルから表題化合物を無色非晶  
20 性粉末として得た。収率 80%。

MS  $m/z$  580 ( $MH^+$ )。

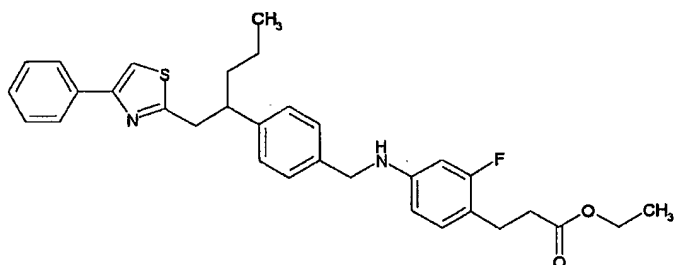
実施例 253 {6-[(4'-[(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル)メチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸



- 5 実施例 6 と同様にして、{6-[(4'-[(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル)メチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルから表題化合物をベージュ色結晶として得た。収率 83%。

MS  $m/z$  566 ( $MH^+$ )。

- 10 実施例 254 3-{2-フルオロ-4-[(4-{1-[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)メチル]ブチル}ベンジル)アミノ]フェニル}プロパン酸エチル

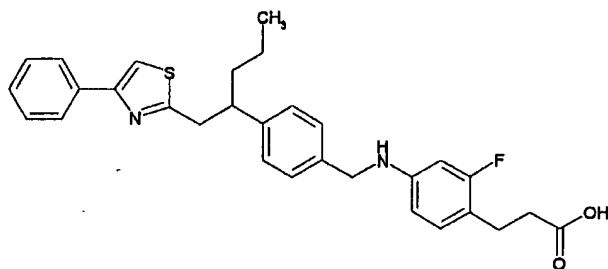


- 3-(2-フルオロ-4-{[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸エチル (0.686 g、1.73 mmol)、(4-{1-[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)メチル]ブチル}フェニル)メタノール (0.389 g、1.15 mmol) およびトリフェニルホスフィン (0.603 g、2.30 mmol) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液を氷冷下攪拌し、アゾジカルボン酸ジエチル (40% トルエン溶液、1.05 mL、2.3 mmol) を加え、室温まで昇温して 16 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10%~80% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、3-{2-フルオロ-4-[(2-ニトロフェニル)スルホニル](4-{1-[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)メチル]ブチル}ベンジル)アミノ}フェニル}プロパン酸エチルを黄色油状物として得た。得られた油状物およびメルカプ

ト酢酸 (0.291 g、3.16 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液に水酸化リチウム一水和物 (0.265 g、6.32 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和重曹水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5%~40% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、表題化合物 (0.420 g、収率 69%、2 工程) を無色油状物として得た。

MS m/z 531 (MH<sup>+</sup>)。

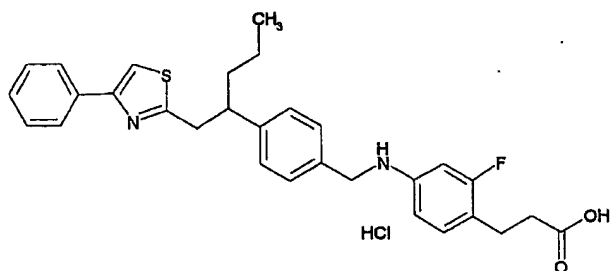
実施例 255 3-{2-フルオロ-4-[(4-{1-[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)メチル]ブチル}ベンジル)アミノ]フェニル}プロパン酸



3-{2-フルオロ-4-[(4-{1-[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)メチル]ブチル}ベンジル)アミノ]フェニル}プロパン酸エチル (0.420 g、0.790 mmol) のエタノール (6 mL)、テトラヒドロフラン (12 mL) および水 (6 mL) 混合溶液に水酸化リチウム一水和物 (0.198 g、4.74 mmol) を加えて室温で 2.5 時間攪拌した。反応混合物を 1 規定塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (15%~60% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、表題化合物 (330 mg、収率 83%) を無色油状物として得た。

MS m/z 503 (MH<sup>+</sup>)。

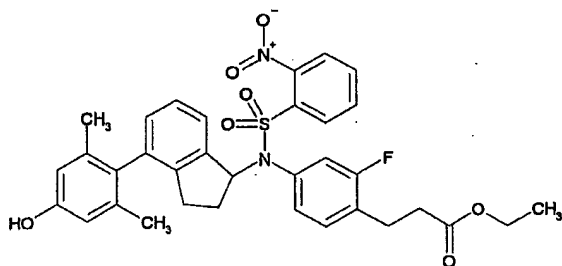
実施例 256 3-{2-フルオロ-4-[(4-{1-[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)メチル]ブチル}ベンジル)アミノ]フェニル}プロパン酸 塩酸塩



実施例 40 と同様にして、3-{2-フルオロ-4-[(4-{1-[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)メチル]ブチル}ベンジル)アミノ]フェニル}プロパン酸から表題化合物を無色結晶として得た。収率 66%。

5 MS  $m/z$  503 ( $MH^+$ 、フリー体として)。

実施例 257 3-(2-フルオロ-4-[[4-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル][(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ]フェニル)プロパン酸エチル

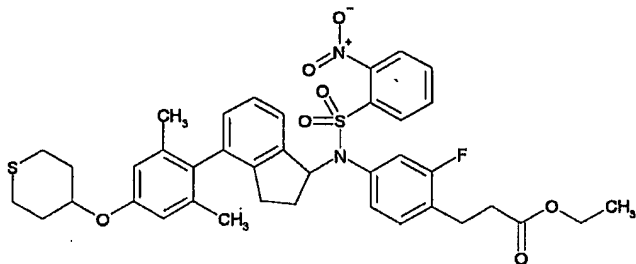


- 10 3-{2-フルオロ-4-[[ (2-ニトロフェニル)スルホニル] (4-[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アミノ]フェニル}プロパン酸エチル (3.14 g、4.76 mmol)、(4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2,6-ジメチルフェニル)ボロン酸 (2.0 g、7.14 mmol) および炭酸ナトリウム (1.51 g、14.3 mmol) を、水 (10 mL)、エタノール (10 mL) およびトルエン (30 mL) の混液に溶解させ、アルゴン置換した後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.275 g、0.24 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下、120 °C で 16 時間攪拌した。反応液を冷却後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3%~60% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、3-(4-{[4-(4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデ
- 15
- 20

ン-1-イル][(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロ  
 パン酸エチルを黄色油状物として得た。得られた油状物をテトラヒドロフラン  
 (30 mL) に溶解し、室温攪拌下、テトラブチルアンモニウムフルオリド (1 M  
 THF 溶液、2.43 mL、2.43 mmol) を加え室温で 16 時間攪拌した。反応液を酢  
 5 酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃  
 縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10%~60% 酢酸エチル/  
 ヘキサン) で精製して、表題化合物 (1.46 g、収率 78%、2 工程) を黄色油状物  
 として得た。

MS  $m/z$  633 ( $MH^+$ )。

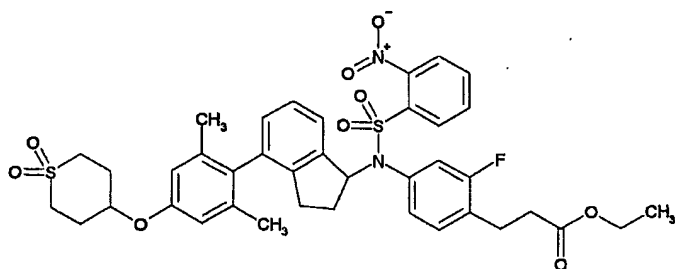
- 10 実施例 258 3-(4-{[4-[2,6-ジメチル-4-(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-  
 イルオキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル][(2-ニトロフェニ  
 ル)スルホニル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチル



- 15 実施例 201 と同様にして、3-(2-フルオロ-4-{[4-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメ  
 チルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル][(2-ニトロフェニル)スルホ  
 ニル]アミノ}フェニル)プロパン酸エチルから表題化合物を黄色油状物として得  
 た。収率 100%。

MS  $m/z$  733 ( $MH^+$ )。

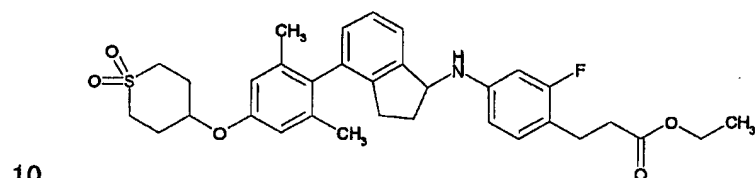
- 20 実施例 259 3-(4-{[4-[4-[(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-  
 4-イル)オキシ]-2,6-ジメチルフェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イ  
 ル][(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸  
 エチル



- 実施例 144 と同様にして、3-(4-{{4-[2,6-ジメチル-4-(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イルオキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル}[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチルから表題化合物を黄色油状物として得た。収率 24%。

MS  $m/z$  765 ( $MH^+$ )。

実施例 260 3-{4-[(4-{4-[(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)オキシ]-2,6-ジメチルフェニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アミノ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸エチル

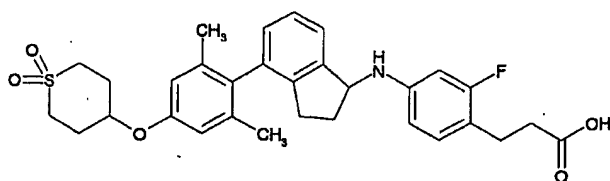


10

実施例 10 と同様にして、3-(4-{{4-[(4-{4-[(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)オキシ]-2,6-ジメチルフェニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) [(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチルから表題化合物を黄色油状物として得た。収率 42%。

- 15 MS  $m/z$  580 ( $MH^+$ )。

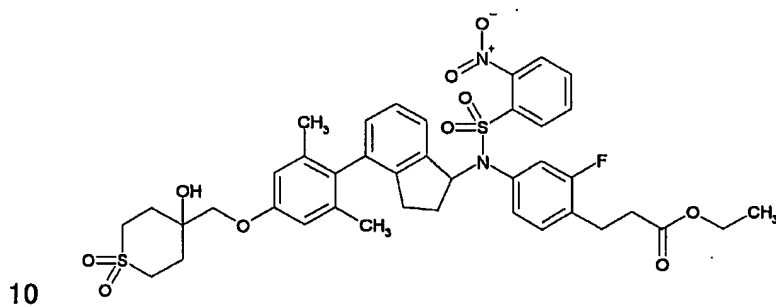
実施例 261 3-{4-[(4-{4-[(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)オキシ]-2,6-ジメチルフェニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アミノ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸



実施例 188 と同様にして、3-{4-[(4-{4-[(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)オキシ]-2,6-ジメチルフェニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アミノ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸エチルから表題化合物を無色結晶として得た。収率 75%。

5 MS m/z 552 (MH<sup>+</sup>)。

実施例 262 3-(2-フルオロ-4-{(4-{4-[(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2,6-ジメチルフェニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸エチル



3-(2-フルオロ-4-{[4-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル][(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸エチル (0.698 g、1.1 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (8 mL) 溶液に、室温攪拌下、1-オキサ-6-チアスピロ[2.5]オクタン (0.286 g、2.20 mmol) および炭酸カリウム (0.304 g、2.20 mmol) を加え、80 °C で 16 時間攪拌した。反応液に上述と同量の試薬 (1-オキサ-6-チアスピロ[2.5]オクタン および炭酸カリウム) を加え、8 時間攪拌した後、更に上述の 2 倍量の試薬 (1-オキサ-6-チアスピロ[2.5]オクタンおよび炭酸カリウム) を加えて 16 時間攪拌した。反応液を冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出したのち、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10%~80% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、3-(2-フルオロ-4-{(4-{4-[(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2,6-ジメチルフェニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸エチルを黄色

15

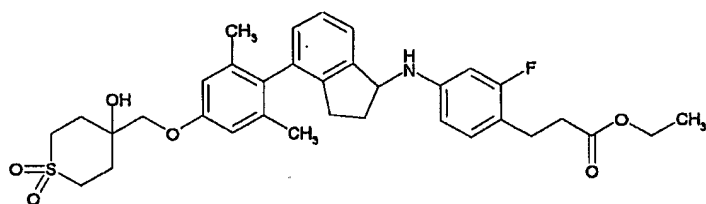
20

油状物として得た。得られた油状物を酢酸エチル (15 mL) に溶解し、0 °C 攪拌下、*m*-クロロ過安息香酸 (70%、0.459 g、1.86 mmol) を加え、同温で 3 時間攪拌した。反応液を飽和食塩水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

- 5 (15%~90% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (0.426 g、収率 72%、2 工程) を無色油状物として得た。

MS  $m/z$  795 ( $MH^+$ )。

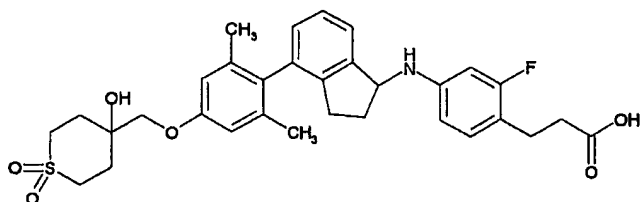
- 実施例 263 3-{2-フルオロ-4-[(4-{4-[(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2,6-ジメチルフェニル}-2,3-ジヒ  
10 ドロ-1H-インデン-1-イル)アミノ]フェニル}プロパン酸エチル



- 実施例 10 と同様にして、3-(2-フルオロ-4-{(4-{4-[(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2,6-ジメチルフェニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミ  
15 ノ}フェニル)プロパン酸エチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 61%。

MS  $m/z$  610 ( $MH^+$ )。

- 実施例 264 3-{2-フルオロ-4-[(4-{4-[(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2,6-ジメチルフェニル}-2,3-ジヒ  
20 ドロ-1H-インデン-1-イル)アミノ]フェニル}プロパン酸



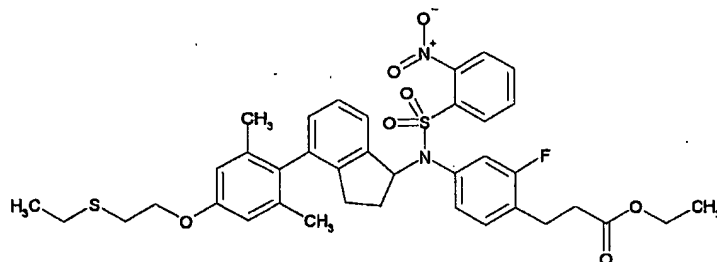
- 実施例 188 と同様にして、3-{2-フルオロ-4-[(4-{4-[(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2,6-ジメチルフェ



ニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アミノ]フェニル}プロパン酸エチル  
から表題化合物を無色結晶として得た。収率 57%。

MS m/z 582 (MH<sup>+</sup>)。

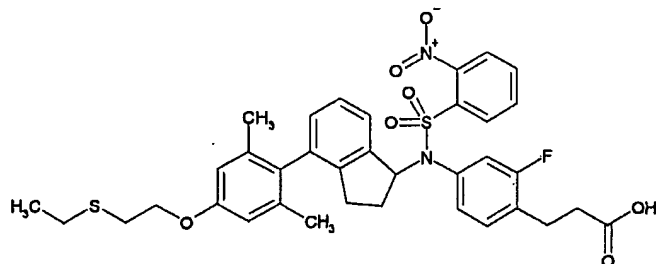
実施例 265 3-(4-{(4-{4-[2-(エチルチオ)エトキシ]-2,6-ジメチルフェニ  
5 ル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミ  
ノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチル



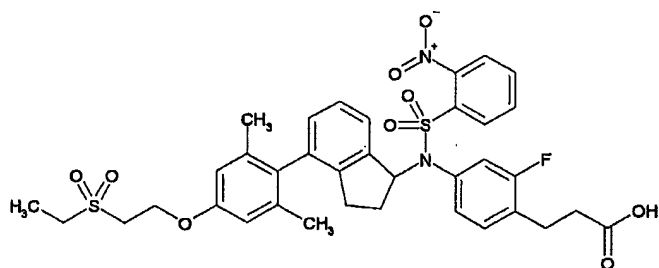
3-(2-フルオロ-4-{[4-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒ  
ドロ-1H-インデン-1-イル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プ  
10 ロパン酸エチル (1.00 g、1.58 mmol)、2-(エチルチオ)エタノール (0.219 mg、  
2.06 mmol) およびトリブチルホスフィン (0.417 mg、2.06 mmol) のテトラヒ  
ドロフラン (25 mL) 溶液に、室温攪拌下、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリ  
ジン (0.520 g、2.06 mmol) を加え 16 時間攪拌した。反応液をジイソプロピ  
ルエーテルで希釈し、不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲル  
15 カラムクロマトグラフィー (10%~80% 酢酸エチル/ヘキサジ) で精製して、表  
題化合物 (1.06 g、収率 93%) を無色油状物として得た。

MS m/z 721 (MH<sup>+</sup>)。

実施例 266 3-(4-{(4-{4-[2-(エチルチオ)エトキシ]-2,6-ジメチルフェニ  
20 ル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミ  
ノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸



- 3-(4-{(4-{4-[2-(エチルチオ)エトキシ]-2,6-ジメチルフェニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチル (1.06 g、1.47 mmol)、エタノール (5 mL) およびテトラヒドロフラン (5 mL) の混合物に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.94 mL、2.94 mmol) を加え、室温で 4 時間撹拌した。反応液を 1 規定塩酸で中和した後、減圧濃縮し有機溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20%~100% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、表題化合物 (0.804 g、収率 79%) を無色油状物として得た。
- 10  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.22-1.32 (3H, m), 1.52 (3H, s), 1.66-1.82 (1H, m), 1.84 (3H, s), 2.06-2.20 (2H, m), 2.43-2.69 (5H, m), 2.87 (4H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.06-4.17 (2H, m), 6.06 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1\text{Hz}$ ), 6.46 (1H, dd,  $J=10.6, 1.9\text{Hz}$ ), 6.51-6.60 (3H, m), 6.92-7.00 (2H, m), 7.34 (1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.53-7.63 (2H, m), 7.68-7.76 (3H, m)。
- 15 実施例 267 3-(4-{(4-{4-[2-(エチルスルホニル)エトキシ]-2,6-ジメチルフェニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸



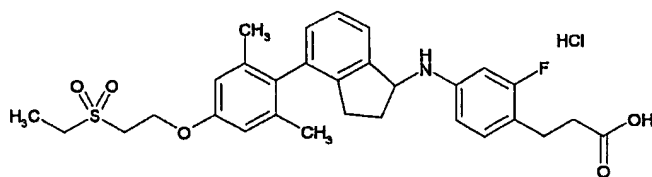
- 3-(4-{(4-{4-[2-(エチルチオ)エトキシ]-2,6-ジメチルフェニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸 (0.804 g、1.16 mmol) の酢酸エチル (20 mL) 溶液に、0 °C 撹拌下、m-クロロ過安息香酸 (70%、0.716 g、2.90 mmol) を加え、同温で 3 時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカ
- 20

ラムクロマトグラフィー（40%～100% 酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、表題化合物（0.620 g、収率 74%）を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.44(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.53(3H, s), 1.65-1.80(1H, m), 1.86(3H, s), 2.02-2.19(2H, m), 2.42-2.56 (1H, m), 2.59(2H, t,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 2.86(2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 3.15(2H, q,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.38(2H, t,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 4.38(2H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 6.07(1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ ), 6.45(1H, dd,  $J=10.6, 2.0\text{Hz}$ ), 6.51-6.60(3H, m), 6.90-7.00(2H, m), 7.35(1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.54-7.66(2H, m), 7.68-7.77(3H, m)。

MS  $m/z$  747 ( $(\text{M}+\text{Na})^+$ )。

- 10 実施例 268 3-{4-[(4-{4-[2-(エチルスルホニル)エトキシ]-2,6-ジメチルフェニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アミノ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸 塩酸塩

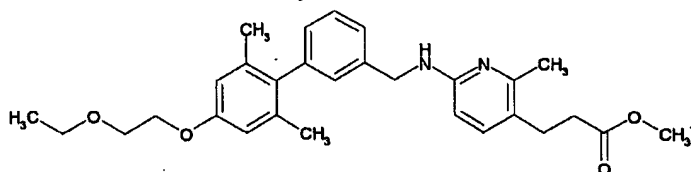


- 3-(4-{(4-{4-[2-(エチルスルホニル)エトキシ]-2,6-ジメチルフェニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸 (0.620 g、0.856 mmol) およびメルカプト酢酸 (0.181 mg、1.97 mmol) の  $N,N$ -ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に水酸化リチウム一水和物 (0.143 g、3.42 mmol) を加え、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、1 規定塩酸で中和したのち酢酸エチルで抽出した。
- 20 抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン～25% 酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、得られた残渣を酢酸エチル (10 mL) に溶解させ、4 規定塩化水素／酢酸エチル溶液 (0.170 mL) で処理することにより、表題化合物を無色結晶 (0.127 g、収率 26%) として得た。
- 25  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.27(3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.72-1.85(1H, m), 1.88(6H, s), 2.35-2.53(5H, m), 2.72(2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.20(2H, q,  $J=7.4\text{Hz}$ ),

3.60 (2H, t, J=5.6Hz), 4.34 (2H, t, J=5.6Hz), 5.06 (1H, t, J=6.9Hz), 6.54-6.67 (2H, m), 6.76 (2H, s), 6.90-6.97 (1H, m), 7.06 (1H, t, J=8.5Hz), 7.24-7.32 (2H, m)。

MS m/z 540 (MH<sup>+</sup>, フリー体として)。

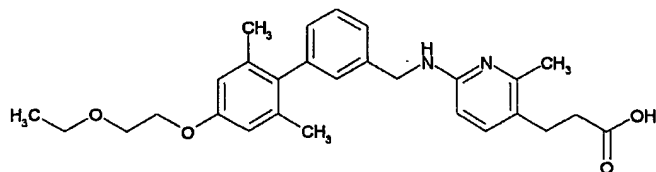
- 5 実施例 269 3-[6-([4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル)アミノ)-2-メチルピリジン-3-イル]プロパン酸メチル



- 実施例 97と同様にして、4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルバルデヒドおよび 3-(6-アミノ-2-メチルピリジン-3-イル)プロパン酸メチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 72%。

MS m/z 477 (MH<sup>+</sup>)。

- 実施例 270 3-[6-([4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル)アミノ)-2-メチルピリジン-3-イル]プロパン酸

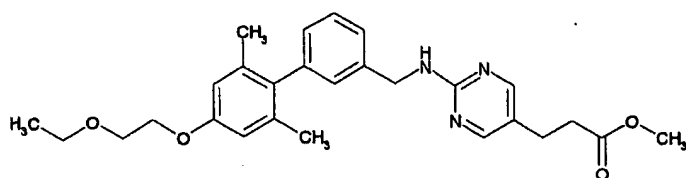


- 15 実施例 188と同様にして、3-[6-([4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル)アミノ)-2-メチルピリジン-3-イル]プロパン酸メチルから表題化合物を無色結晶として得た。収率 64%。

MS m/z 463 (MH<sup>+</sup>)。

- 実施例 271 3-[2-([4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル)アミノ)ピリミジン-5-イル]プロパン酸メチル

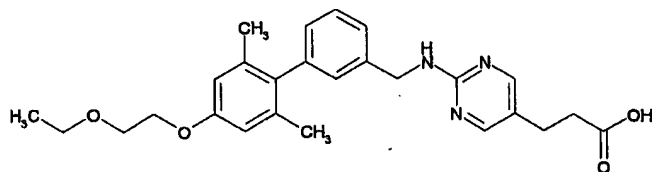
- 20



実施例 97と同様にして、4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルバルデヒドおよび 3-(2-アミノピリミジン-5-イル)プロパン酸メチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 33%。

5 MS m/z 464 (MH<sup>+</sup>)。

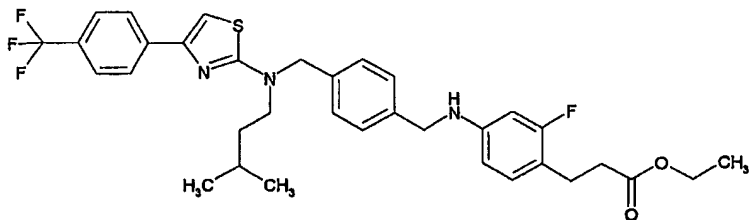
実施例 272 3-[2-({[4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)ピリミジン-5-イル]プロパン酸



実施例 188と同様にして、3-[2-({[4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル}アミノ)ピリミジン-5-イル]プロパン酸メチルから表題化合物を無色結晶として得た。収率 39%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.20-1.31(3H, m), 1.97(6H, s), 2.56(2H, t, J=7.0Hz), 2.75(2H, t, J=7.0Hz), 3.61(2H, q, J=7.0Hz), 3.76-3.82(2H, m), 4.08-4.18(2H, m), 4.64(2H, d, J=5.3Hz), 6.50(1H, s), 6.66(2H, s), 7.01(1H, d, J=7.4Hz), 7.10(1H, s), 7.24-7.43(1H, m), 8.16 (2H, s)。

15 実施例 273 3-[2-フルオロ-4-({4-[(3-メチルブチル){4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール-2-イル}アミノ)メチル]ベンジル}アミノ)フェニル]プロパン酸エチル

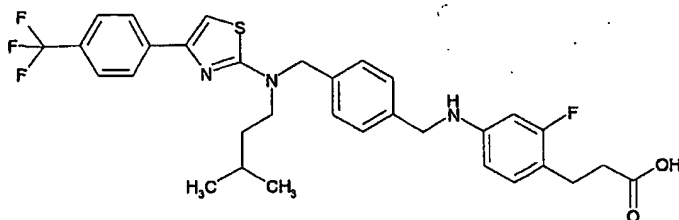


- 3-(2-フルオロ-4-[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ)フェニル)プロパン酸エチル (1.04 g、2.63 mmol)、4-[(3-メチルブチル){4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール-2-イル}アミノ)メチル]フェニル)メタノール (0.950 g、2.19 mmol) およびトリフェニルホスフィン (0.862 g、3.20 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を室温下攪拌し、アゾジカルボン酸ジエチル (40% トルエン溶液、1.50 mL、3.29 mmol) を加え 16 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3%~60% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、3-(2-フルオロ-4-[(4-[(3-メチルブチル){4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール-2-イル}アミノ)メチル]ベンジル}[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ)フェニル)プロパン酸エチルを黄色油状物として得た。得られた油状物およびメルカプト酢酸 (0.365 g、3.96 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に水酸化リチウム一水和物 (0.332 g、7.92 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。残渣に酢酸エチルを加え、飽和重曹水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5%~45% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、表題化合物 (0.450 g、収率 33%、2 工程) を無色油状物として得た。

- $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.94(6H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 1.18-1.30(3H, m), 1.49-1.67(3H, m), 2.54(2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 2.84(2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 3.43-3.49(2H, m), 4.06-4.17(2H, m), 4.28(2H, s), 4.75(2H, s), 6.24-6.36(2H, m), 6.80(1H, s), 6.96(1H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.29-7.36(4H, m), 7.60(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.94(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ )。

MS  $m/z$  628 ( $\text{MH}^+$ )。

- 実施例 274 3-[2-フルオロ-4-[(4-[(3-メチルブチル){4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール-2-イル}アミノ)メチル]ベンジル}アミノ)フェニル]プロパン酸

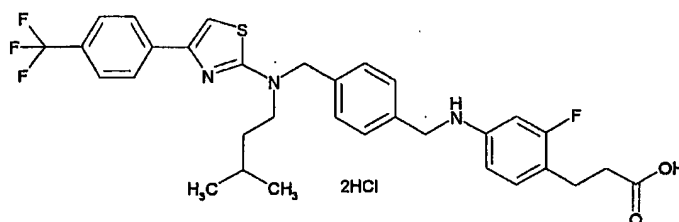


3-[2-フルオロ-4-((4-(((3-メチルブチル){4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール-2-イル}アミノ)メチル]ベンジル}アミノ)フェニル]プロパン酸エチル (0.450 g、0.720 mmol) のエタノール (6 mL) およびテトラヒドロフラン (15 mL) 混合溶液に 1 規定水酸化ナトリウム (4.32 mL、4.32 mmol) を加えて、60 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を 1 規定塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をジエチルエーテル-ヘキサンから再結晶して、表題化合物 (0.274 g、収率 64%) を無色結晶として得た。

- 10  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.94 (6H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 1.50-1.68 (3H, m), 2.61 (2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 2.85 (2 H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 3.42-3.50 (2H, m), 4.28 (2H, s), 4.75 (2H, s), 6.25-6.37 (2H, m), 6.80 (1H, s), 6.97 (1H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.31 (4H, s), 7.60 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.94 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ).

MS  $m/z$  600 ( $\text{MH}^+$ ).

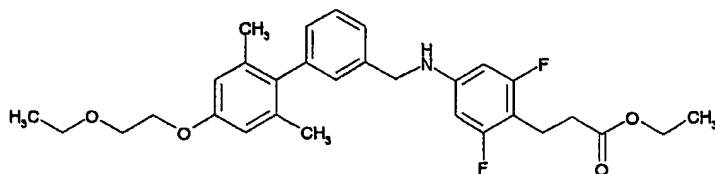
- 15 実施例 275 3-[2-フルオロ-4-((4-(((3-メチルブチル){4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール-2-イル}アミノ)メチル]ベンジル}アミノ)フェニル]プロパン酸 二塩酸塩



- 20 実施例 40 と同様にして、3-[2-フルオロ-4-((4-(((3-メチルブチル){4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール-2-イル}アミノ)メチル]ベンジル}アミノ)フェニル]プロパン酸から表題化合物を無色結晶として得た。収率 66%。

MS  $m/z$  600 ( $\text{MH}^+$ 、フリー体として)。

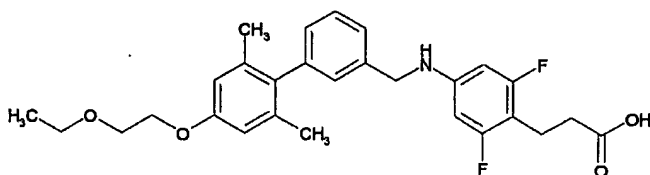
実施例 276 3-[4-([4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル)アミノ]-2,6-ジフルオロフェニル]プロパン酸エチル



実施例 97と同様にして、4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルバルデヒドおよび 3-(4-アミノ-2,6-ジフルオロフェニル)プロパン酸エチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 78%。

MS  $m/z$  512 ( $MH^+$ )。

実施例 277 3-[4-([4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル)アミノ]-2,6-ジフルオロフェニル]プロパン酸

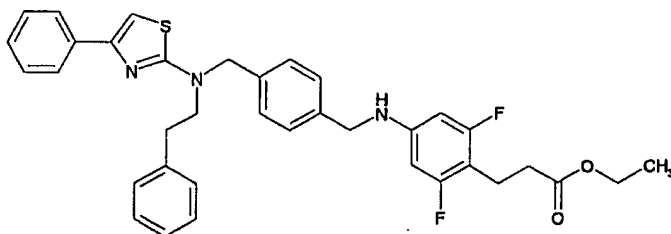


10

実施例 188と同様にして、3-[4-([4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル)アミノ]-2,6-ジフルオロフェニル]プロパン酸エチルから表題化合物を無色結晶として得た。収率 72%。

MS  $m/z$  484 ( $MH^+$ )。

15 実施例 278 3-{2,6-ジフルオロ-4-[(4-{[(2-フェニルエチル)(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル}ベンジル)アミノ]フェニル}プロパン酸エチル

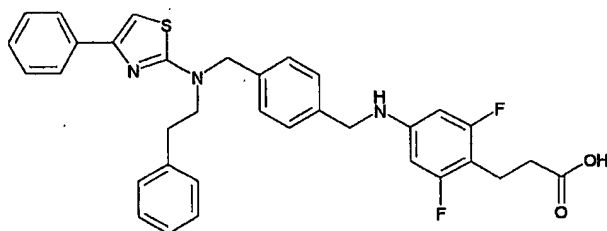




実施例 97と同様にして、4-{[(2-フェニルエチル)(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル}ベンズアルデヒドおよび 3-(4-アミノ-2,6-ジフルオロフェニル)プロパン酸エチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 24%。

5 MS m/z 612 (MH<sup>+</sup>).

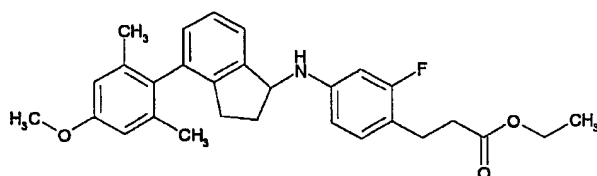
実施例 279 3-{2,6-ジフルオロ-4-[(4-{[(2-フェニルエチル)(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル}ベンジル)アミノ]フェニル}プロパン酸



実施例 188 と同様にして、3-{2, 6-ジフルオロ-4-[(4-{(2-フェニルエチ  
10 ル)(4-フェニル-1, 3-チアゾール-2-イル)アミノ}]メチル}ベンジル)アミノ]フェ  
ニル}プロパン酸エチルから表題化合物を無色結晶として得た。収率 67%。

MS  $m/z$  584 ( $MH^+$ ).

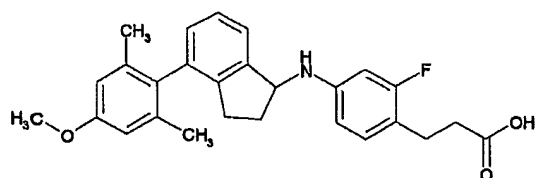
実施例 280 3-(2-フルオロ-4-{[4-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ}フェニル)プロパン酸エチル



実施例 254 と同様にして、3-(2-フルオロ-4-{[4-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル][(2-ニトロフェニル)スルホンイル]アミノ}フェニル)プロパン酸エチルおよびメタノールから表題化合物を黄色油状物として得た。収率 53%。

20 MS m/z 462 (MH<sup>+</sup>).

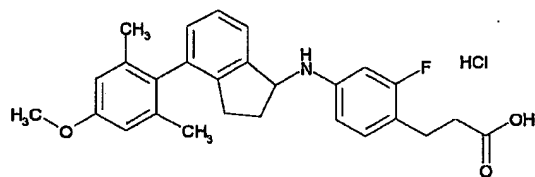
実施例 281 3-(2-フルオロ-4-{[4-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ}フェニル)プロパン酸



実施例 188 と同様にして、3-(2-フルオロ-4-{{[4-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ}フェニル)プロパン酸エチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 100%。

- 5  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.76-1.89 (1H, m), 1.95 (3H, s), 1.96-1.97 (3H, m), 2.41-2.61 (3H, m), 2.65 (2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 2.89 (2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 3.82 (3H, s), 5.01 (1H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 6.38-6.46 (2H, m), 6.67 (2H, s), 7.02 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.23-7.36 (2H, m)。

- 実施例 282 3-(2-フルオロ-4-{{[4-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ}フェニル)プロパン酸 塩酸塩

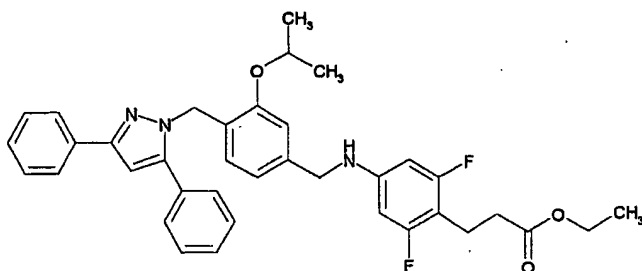


実施例 40 と同様にして、3-(2-フルオロ-4-{{[4-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ}フェニル)プロパン酸から表題化合物を無色結晶として得た。収率 66%。

- 15  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.77-1.93 (7H, m), 2.31-2.53 (5H, m), 2.68-2.78 (2H, m), 3.75 (3H, s), 5.04-5.12 (1H, m), 6.55-6.80 (4H, m), 6.95 (1H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 7.10 (1H, br s), 7.23-7.36 (2H, m)。

- 実施例 283 3-[4-({4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-3-イソプロポキシベンジル}アミノ)-2,6-ジフルオロフェニル]プロパン酸エチル

20 ル

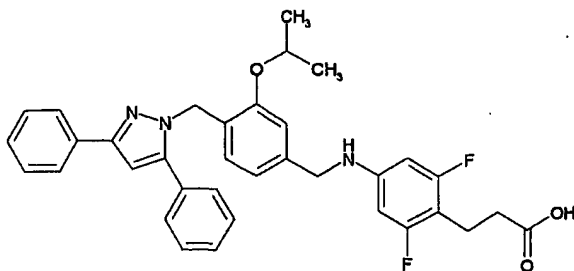


- 3-(2,6-ジフルオロ-4-[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ)フェニル)プロパン酸エチル (0.425 g、1.03 mmol)、{4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-3-イソプロポキシフェニル}メタノール (0.315 g、0.790 mmol) およびトリフェニルホスフィン (0.312 g、1.19 mmol) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液を室温下攪拌し、アゾジカルボン酸ジエチル (40% トルエン溶液、0.540 mL、1.19 mmol) を加え 16 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20%~80% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、3-(4-{4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-3-イソプロポキシベンジル}[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ)-2,6-ジフルオロフェニル)プロパン酸エチルを黄色油状物として得た。得られた油状物およびメルカプト酢酸 (0.169 g、1.84 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液に水酸化リチウム一水和物 (0.154 g、3.68 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。残渣に酢酸エチルを加え、飽和重曹水と飽和食塩水で洗淨し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5%~40% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、表題化合物 (0.431 g、収率 90%、2 工程) を黄色油状物として得た。

- $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.18-1.27 (9H, m), 2.47-2.55 (2H, m), 2.82-2.89 (2H, m), 4.12 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.20 (2H, d,  $J=4.2\text{Hz}$ ), 4.47-4.59 (1H, m), 5.38 (2H, s), 6.02-6.17 (2H, m), 6.70 (1H, s), 6.76-6.82 (3H, m), 7.27-7.45 (8H, m), 7.83-7.90 (2H, m)。

MS  $m/z$  610 ( $\text{MH}^+$ )。

実施例 284 3-[4-({4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-3-イソプロポキシベンジル}アミノ)-2,6-ジフルオロフェニル]プロパン酸

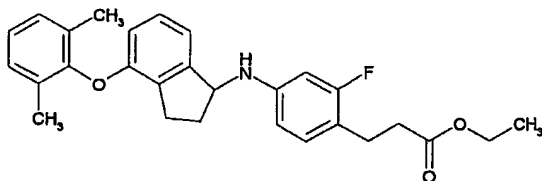


3-[4-({4-[(3,5-ジフエニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-3-イソプロポキシベンジル}アミノ)-2,6-ジフルオロフェニル]プロパン酸エチル (0.431 g、0.710 mmol) のエタノール (5 mL)、テトラヒドロフラン (8 mL) 混合溶液に  
 5 1 規定水酸化ナトリウム (2.12 mL、2.12 mmol) を加えて 60 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を 1 規定塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をジエチルエーテル-ヘキサンから再結晶し、表題化合物 (0.310 g、収率 75%) を無色結晶として得た。

10  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.14(6H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 2.33(2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 2.65(2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 4.18(2H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 4.49-4.63(1H, m), 5.30(2H, s), 6.19(2H, d,  $J=10.7\text{Hz}$ ), 6.65(1H, t,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 6.71-6.77(1H, m), 6.78-6.85(1H, m), 6.92-7.03(2H, m), 7.25-7.35(1H, m), 7.37-7.51(7H, m), 7.79-7.88(2H, m), 12.13(1H, s)。

15 MS  $m/z$  582 ( $\text{MH}^+$ )。

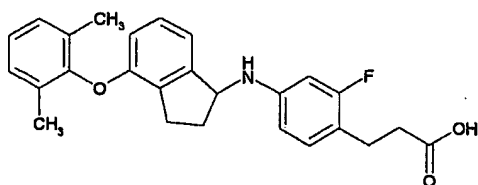
実施例 285 3-(4-{[4-(2,6-ジメチルフエノキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチル



実施例 254 と同様にして、4-(2,6-ジメチルフエノキシ)インダン-1-オール  
 20 および 3-(2-フルオロ-4-{[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸エチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 40%。

MS  $m/z$  448 ( $\text{MH}^+$ )。

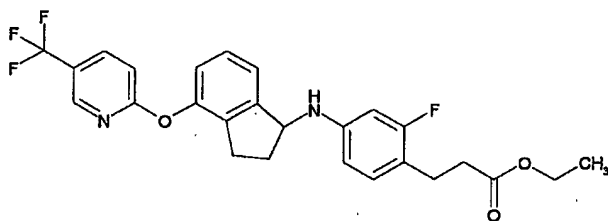
実施例 286 3-(4-{[4-(2,6-ジメチルフェノキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸



実施例 188 と同様にして、3-(4-{[4-(2,6-ジメチルフェノキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチルから表題化合物を無色結晶として得た。収率 47%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.90-2.05 (1H, m), 2.13 (6H, s), 2.60-2.74 (3H, m), 2.89 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.93-3.05 (1H, m), 3.12-3.24 (1H, m), 5.01 (1H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 6.22 (1H, dd,  $J=7.6\text{Hz}$ ,  $1.0\text{Hz}$ ), 6.42 (2H, d,  $J=10.6\text{Hz}$ ), 6.91-7.19 (6H, m)。

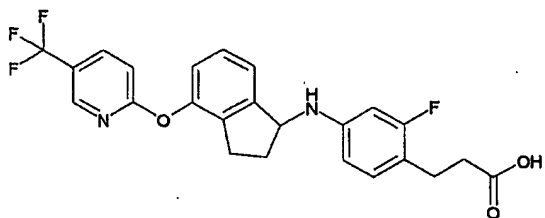
実施例 287 3-(2-フルオロ-4-{[4-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ]フェニル)プロパン酸エチル



実施例 254 と同様にして、4-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}インダン-1-オールおよび 3-(2-フルオロ-4-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アミノ]フェニル)プロパン酸エチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 39%。

MS  $m/z$  489 ( $\text{MH}^+$ )。

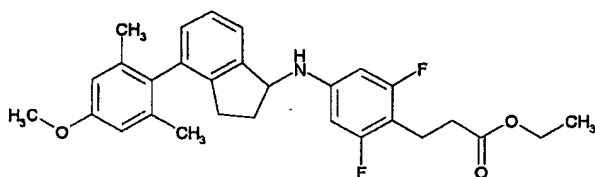
実施例 288 3-(2-フルオロ-4-{[4-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ]フェニル)プロパン酸



実施例 188 と同様にして、3-{2-フルオロ-4-[(4-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アミノ]フェニル}プロパン酸エチルから表題化合物を無色結晶として得た。収率 65%。

- 5  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.81-1.96 (1H, m), 2.50-2.75 (4H, m), 2.77-2.95 (3H, m), 5.02 (1H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 6.36-6.48 (2H, m), 6.94-7.12 (3H, m), 7.24-7.36 (2H, m), 7.91 (1H, dd,  $J=8.7, 2.5\text{Hz}$ ), 8.43 (1H, s)。

実施例 289 3-(2,6-ジフルオロ-4-{[4-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ}フェニル)プロパン酸エチル

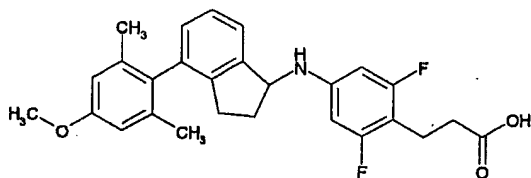


10

実施例 254 と同様にして、4-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニル)インデン-1-オールおよび 3-(2,6-ジフルオロ-4-{[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸エチルから表題化合物を黄色油状物として得た。収率 66%。

- 15 MS  $m/z$  502 ( $(\text{M}+\text{Na})^+$ )。

実施例 290 3-(2,6-ジフルオロ-4-{[4-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ}フェニル)プロパン酸



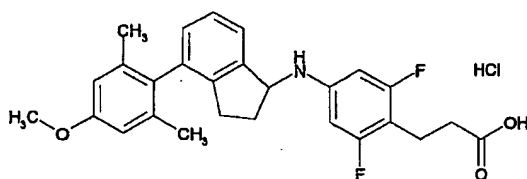
実施例 188 と同様にして、3-(2,6-ジフルオロ-4-{[4-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ}フェニル)プロパン酸エチルから表題化合物を無色非晶性粉末として得た。収率 54%。

元素分析値  $C_{27}H_{27}NO_3F_2$  として

5 計算値: C, 71.82; H, 6.03; N, 3.10。

実験値: C, 71.76; H, 6.28; N, 2.91。

実施例 291 3-(2,6-ジフルオロ-4-{[4-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ}フェニル)プロパン酸 塩酸塩



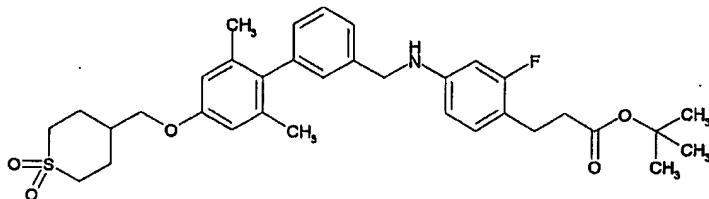
10 実施例 40 と同様にして、3-(2,6-ジフルオロ-4-{[4-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ}フェニル)プロパン酸から表題化合物を無色結晶として得た。収率 79%。

元素分析値  $C_{27}H_{28}NO_3F_2Cl$  として

計算値: C, 66.46; H, 5.78; N, 2.87。

15 実験値: C, 66.43; H, 5.81; N, 2.58。

実施例 292 3-{4-[(4'-[(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル]アミノ}-2-フルオロフェニル}プロパン酸 tert-ブチル



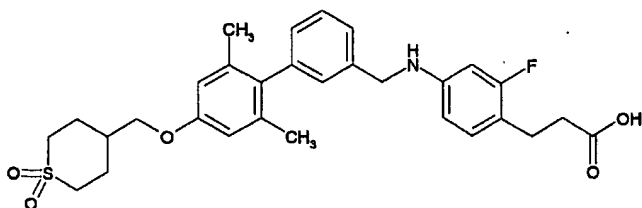
20 3-(2-フルオロ-4-{[(4'-ヒドロキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル][(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸 tert-ブチル (0.60 g, 0.95 mmol)、テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イルメタノール (0.14 g, 1.05 mmol) およびトリフェニルホスフィン (0.28 g, 1.05 mmol)

- のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に、室温攪拌下、アゾジカルボン酸ジエチル (40% トルエン溶液、0.56 mL、1.24 mmol) を加え 2 時間攪拌した。反応液に上述と同量の試薬 (テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イルメタノール、トリフェニルホスフィンおよびアゾジカルボン酸ジエチル) を加え、さらに 24 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=9/1~ヘキサン/酢酸エチル=3/2) で精製し、油状物 (0.23 g) を得た。得られた油状物の酢酸エチル (2 mL) 溶液に、0 °C 攪拌下、m-クロロ過安息香酸 (70%、0.16 g、0.64 mmol) を加え、室温で 3 日間攪拌した。反応液を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、
- 10 無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=9/1~ヘキサン/酢酸エチル=3/2) で精製し、3-(4-((4'-[(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸 tert-ブチル (0.13 g、収率 17%、
- 15 2 工程) を淡黄色油状物として得た。得られた 3-(4-((4'-[(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸 tert-ブチル (0.13 g、0.16 mmol) およびメルカプト酢酸 (0.03 mL、0.49 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に、室温攪拌下、水酸化リチウム一水和物 (0.04 g、0.98 mmol) を加え、同温で 1 晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=9/1~ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製して、表題化合物 (0.08 g、収率 85%) を無色結晶として得た。

- 25 MS m/z 596 (MH<sup>+</sup>)。

実施例 293 3-(4-((4'-[(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル)アミノ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸

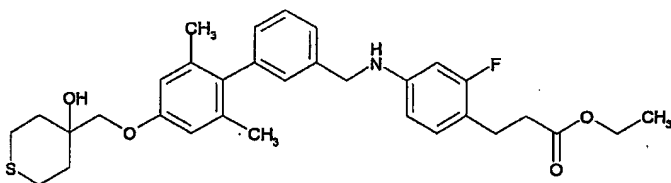




- 3-{4-[(4'-[1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル}メチル)アミノ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸 tert-ブチル (0.08 g, 0.14 mmol) の塩化メチレン (2 mL) 溶液に、0 °C 攪拌下、トリフルオロ酢酸 (2 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を飽和重曹水で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて、表題化合物 (0.06 g、収率 78%) を無色結晶として得た。

10 MS m/z 540 (MH<sup>+</sup>)。

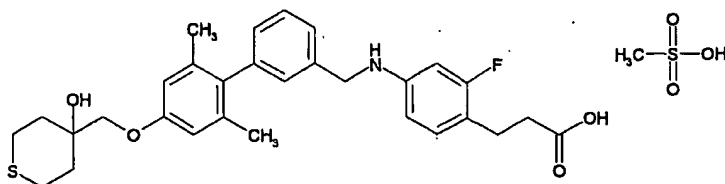
実施例 294 3-{2-フルオロ-4-[(4'-[4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル}メチル)アミノ}フェニル}プロパン酸エチル



- 15 実施例 10 と同様にして、3-(2-フルオロ-4-{(4'-[4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル}メチル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸エチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 62%。

MS m/z 552 (MH<sup>+</sup>)。

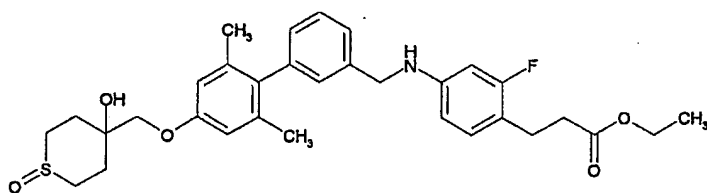
- 20 実施例 295 3-{2-フルオロ-4-[(4'-[4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル}メチル)アミノ}フェニル}プロパン酸 メタンスルホン酸塩



- 3-{2-フルオロ-4-[(4'-[4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル}メチル)アミノ]フェニル}プロパン酸エチル (0.81 g, 1.47 mmol) のメタノール (8 mL) およびテトラヒドロフラン (4 mL) の混合物に、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (4.41 mL) を加え、50 °C で 1.5 時間撹拌した。反応液を 1 M 塩酸で中和した後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄、乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=9/1~ヘキサン/酢酸エチル=2/3) で精製し、無色油状物を得た (0.79 g)。得られた油状物を酢酸エチル (6 mL) で希釈し、メタンスルホン酸 (0.15 mL, 1.52 mmol) を加えた。ここにジエチルエーテルを加え、析出した結晶を濾取、洗浄、乾燥して、表題化合物 (0.81 g、収率 89%) を無色結晶として得た。

MS  $m/z$  524 ( $MH^+$ ) (フリー体として)。

- 実施例 296 3-{2-フルオロ-4-[(4'-[4-ヒドロキシ-1-オキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル}メチル)アミノ]フェニル}プロパン酸エチル

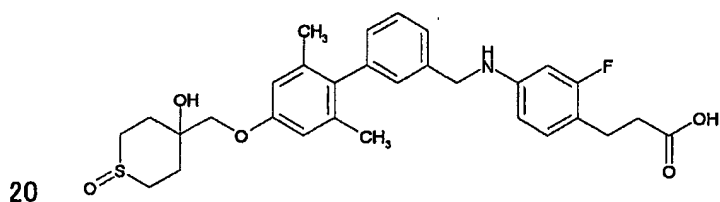


- 3-(2-フルオロ-4-{[(4'-[4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル}メチル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸エチル (2.24 g, 3.04 mmol) の酢酸エチル (15 mL) 溶液に、0 °C 撹拌下、*m*-クロロ過安息香酸 (70%, 0.46 g, 1.88 mmol) を加え、室温で 3 日間撹拌した。反応液を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し

- た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=9/1～酢酸エチル～酢酸エチル/メタノール=17/3）で精製して、3-(2-フルオロ-4-  
 5 {({4'-[(4-ヒドロキシ-1-オキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル}メチル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸エチル (1.36 g、収率 60%) を無色非晶性粉末として得た。得られた 3-(2-フルオロ-4-  
 10 {({4'-[(4-ヒドロキシ-1-オキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル}メチル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸エチル (1.36 g、1.81 mmol) およびメルカプト酢酸 (0.38 mL、5.43 mmol) の  
 15 N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、室温攪拌下、水酸化リチウム水和物 (0.46 g、10.86 mmol) を加え、同温で 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=9/1～酢酸エチル）で精製して、表題化合物 (0.52 g、収率 50%)  
 20 を無色油状物として得た。

MS  $m/z$  568 ( $MH^+$ )。

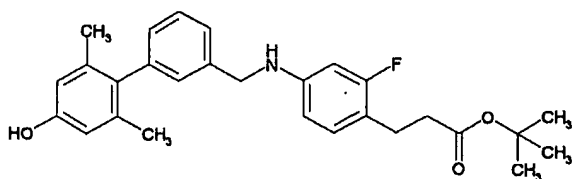
実施例 297 3-{2-フルオロ-4-[(4'-[(4-ヒドロキシ-1-オキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル}メチル)アミノ]フェニル}プロパン酸



実施例 10 と同様にして、3-{2-フルオロ-4-[(4'-[(4-ヒドロキシ-1-オキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル}メチル)アミノ]フェニル}プロパン酸エチルから表題化合物を無色結晶として得た。収率 85%。

- 25 MS  $m/z$  540 ( $MH^+$ )。

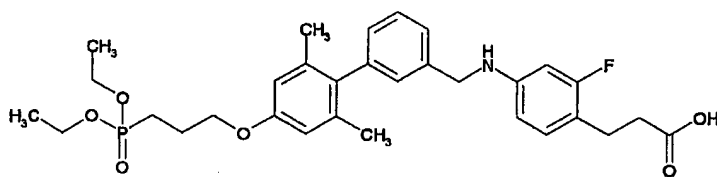
実施例 298 3-(2-フルオロ-4-[(4'-ヒドロキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル]アミノ}フェニル)プロパン酸 tert-ブチル



実施例 224と同様にして、4'-ヒドロキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルバルデヒドおよび 3-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)プロパン酸 tert-ブチルから表題化合物を淡黄色油状物として得た。収率 92%。

MS  $m/z$  450 ( $MH^+$ )。

実施例 299 3-{4-[(4'-[3-(ジエチルホスホノ)プロポキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル]アミノ}-2-フルオロフェニル}プロパン酸



10

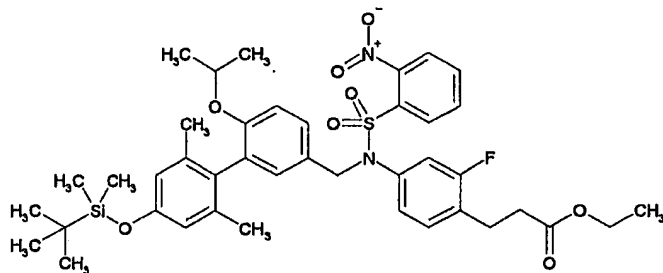
3-(2-フルオロ-4-[(4'-ヒドロキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル]アミノ}フェニル)プロパン酸 tert-ブチル (0.67 g、1.49 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (7.5 mL) 溶液に、0 °C 攪拌下、水素化ナトリウム (60%、0.06 g、1.49 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した後、(3-ブロモプロピル)ホスホン酸ジエチル (0.60 mL、2.97 mmol) およびヨウ化カリウム (0.05 g、0.30 mmol) を加えた。反応溶液を 50 °C で 5 時間、その後室温で 1 晩攪拌した後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウム乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=9/1~ヘキサン/酢酸エチル=3/7) で精製して、黄色油状物 (1.05 g) を得た。得られた油状物のトルエン (5 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (5 mL) を室温で加え、1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を飽和重曹水で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を分取

20

HPLC で精製して、表題化合物 (0.29 g、収率 34%、2 工程) を無色油状物として得た。

MS  $m/z$  572 ( $MH^+$ )。

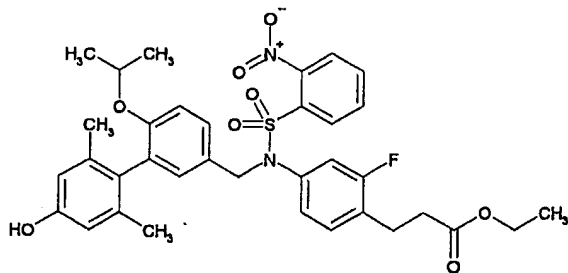
- 実施例 300 3-(4-{[(4'-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-6-イソ  
5 プロポキシ-2', 6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル][(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチル



- 実施例 50 と同様にして、(4'-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-6-  
イソプロポキシ-2', 6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メタノールおよび 3-(2-フ  
10 ルオロ-4-{[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸エチ  
ルから表題化合物を黄色油状物として得た。収率 77%。

- $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 0.21 (6H, s), 0.99 (9H, s), 1.08 (6H, d,  $J=6.0$ Hz),  
1.21 (3H, t,  $J=7.2$ Hz), 1.79 (6H, s), 2.53 (2H, t,  $J=7.7$ Hz), 2.87 (2H, t,  
 $J=7.7$ Hz), 4.10 (2H, q,  $J=7.1$ Hz), 4.18-4.28 (1H, m), 4.84 (2H, s),  
15 6.51 (2H, s), 6.68-6.79 (3H, m), 6.85 (1H, d,  $J=8.5$ Hz), 7.03 (1H, t,  
 $J=8.2$ Hz), 7.19 (1H, dd,  $J=8.4, 2.4$ Hz), 7.47-7.55 (1H, m), 7.57-7.72 (3H,  
m)。

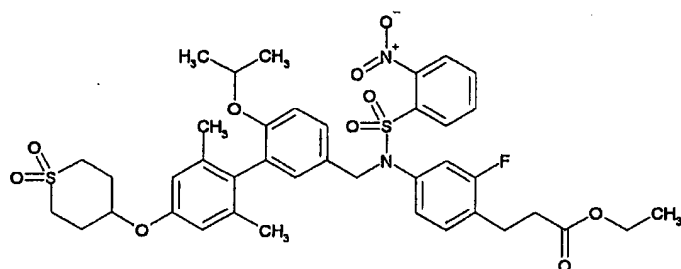
- 実施例 301 3-(2-フルオロ-4-{[(4'-ヒドロキシ-6-イソプロポキシ-2', 6'-  
ジメチルビフェニル-3-イル)メチル][(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}  
20 フェニル)プロパン酸エチル



実施例 140 と同様にして、3-(4-{[(4'-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-6-イソプロポキシ-2', 6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル][(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチルから表題化合物を淡黄色非晶性粉末として得た。収率 89%。

5 MS m/z 665 (MH<sup>+</sup>)。

実施例 302 3-(4-{[(4'-{[(1, 1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)オキシ]-6-イソプロポキシ-2', 6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル][(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチル



10

3-(2-フルオロ-4-{[(4'-ヒドロキシ-6-イソプロポキシ-2', 6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル][(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸エチル (0.59 g, 0.89 mmol)、テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-オール (0.12 g, 0.98 mmol) およびトリフェニルホスフィン (0.30 g, 1.16 mmol)

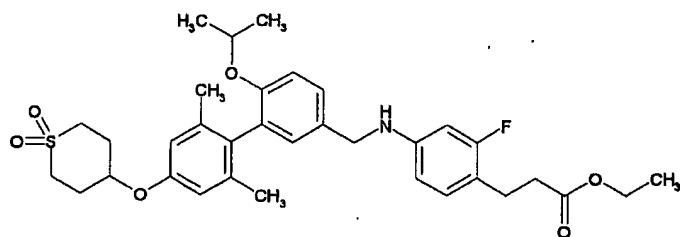
15 のテトラヒドロフラン (8 mL) 溶液に、室温攪拌下、アゾジカルボン酸ジエチル (40% トルエン溶液、0.53 mL, 1.16 mmol) を加えて 1 時間攪拌した。反応液に上述の同量の試薬 (テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-オール、トリフェニルホスフィンおよびアゾジカルボン酸ジエチル) を加え、さらに 24 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

20 (ヘキサン/酢酸エチル=9/1~ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製して、油状物 (0.64 g) を得た。得られた油状物の酢酸エチル (9 mL) 溶液に、0 °C 攪拌下、m-クロロ過安息香酸 (70%, 0.44 g, 1.78 mmol) を加え、同温で 2 時間攪拌した。反応液を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=9/1~酢酸エチル) で精製し、3-(2-フルオロ-4-

25

{{(6-イソプロポキシ-2', 6'-ジメチル-4'-[(1-オキシドテトラヒドロ-2H-チオ  
 ピラン-4-イル)オキシ]ビフェニル-3-イル}メチル)[(2-ニトロフェニル)スルホ  
 ニル]アミノ}フェニル)プロパン酸エチル (0.42 g、収率 61%、2 工程) を淡  
 黄色油状物として得た。得られた 3-(2-フルオロ-4-{{(6-イソプロポキシ-  
 5 2', 6'-ジメチル-4'-[(1-オキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)オキ  
 シ]ビフェニル-3-イル}メチル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニ  
 ル)プロパン酸エチル (0.42 g、0.54 mmol) の酢酸エチル (6 mL) の溶液に、  
 0 °C 攪拌下、m-クロロ過安息香酸 (70%、0.15 g、0.59 mmol) を加え、同温  
 で 1.5 時間攪拌した。反応液を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩  
 10 水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカ  
 ラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=9/1~ヘキサン/酢酸エチル  
 =1/1) で精製し、表題化合物 (0.40 g、収率 93%) を無色油状物として得た。  
 MS m/z 797 (MH<sup>+</sup>)。

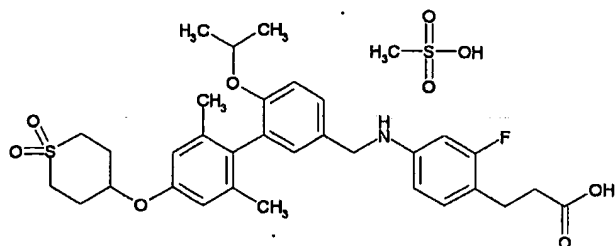
実施例 303 3-{4-[(4'-[(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-  
 15 イル)オキシ]-6-イソプロポキシ-2', 6'-ジメチルビフェニル-3-イル}メチル)ア  
 ミノ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸エチル



実施例 10 と同様にして、3-(4-{{(4'-[(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チ  
 オピラン-4-イル)オキシ]-6-イソプロポキシ-2', 6'-ジメチルビフェニル-3-イ  
 20 ル}メチル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロ  
 パン酸エチルから表題化合物を無色非晶性粉末として得た。収率 86%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.13(6H, d, J=6.0Hz), 1.23(3H, t, J=7.2Hz),  
 1.97(6H, s), 2.28-2.43(2H, m), 2.44-2.60(4H, m), 2.84(2H, t, J=7.7  
 Hz), 2.88-3.01(2H, m), 3.38-3.54(2H, m), 4.11(2H, q, J=7.2Hz),  
 25 4.23(2H, s), 4.26-4.37(1H, m), 4.62-4.70(1H, m), 6.24-6.37(2H, m),  
 6.65(2H, s), 6.89-7.01(3H, m), 7.22-7.31(1H, m)。

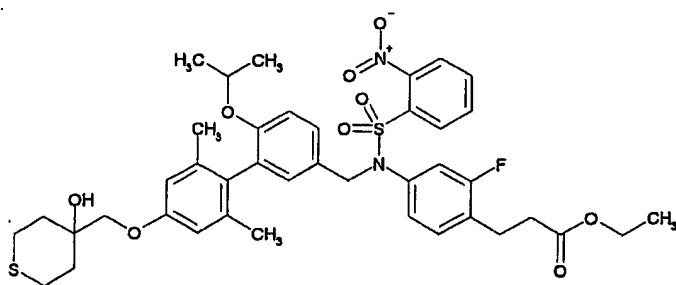
実施例 304 3-{4-[(4'-[(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)オキシ]-6-イソプロポキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル)アミノ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸 メタンスルホン酸塩



- 5 実施例 295 と同様にして、3-{4-[(4'-[(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)オキシ]-6-イソプロポキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル)アミノ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸エチルから表題化合物を無色結晶として得た。収率 77%。

- <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.13(6H, d, J=6.0Hz), 1.81(6H, s), 2.27-2.57(6H, m), 2.79(3H, s), 2.82-3.01(4H, m), 3.35-3.52(2H, m), 4.33-4.47(3H, m), 4.60-4.69(1H, m), 6.57-6.71(3H, m), 6.86-6.95(2H, m), 6.99(1H, dd, J=8.3, 1.7Hz), 7.18(1H, t, J=8.0Hz), 7.36(1H, dd, J=8.5, 2.3Hz)。

- 実施例 305 3-(2-フルオロ-4-{[(4'-[(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-6-イソプロポキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル][(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸エチル



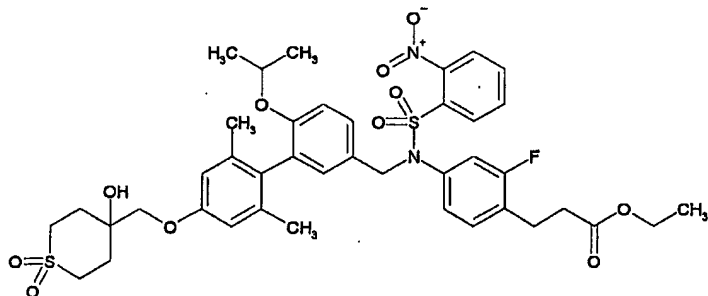
- 3-(2-フルオロ-4-{[(4'-ヒドロキシ-6-イソプロポキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル][(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸エチル (993 mg、1.49 mmol) および 1-オキサ-6-チアスピロ[2.5]オクタン (779 mg、5.98 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に炭



酸カリウム (827 mg、5.98 mmol) を加え、80 °C で 1 晩撹拌した。反応液に食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=9/1~ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製して、表題化合物 (605 mg、収率 51%) を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.11(6H, d, J=6.2Hz), 1.26(3H, t, J=7.1Hz), 1.75-1.92(8H, m), 2.01-2.16(2H, m), 2.21(1H, s), 2.39-2.59(4H, m), 2.87(2H, t, J=7.6Hz), 3.02-3.17(2H, m), 3.78(2H, s), 4.12(2H, q, J=7.2Hz), 4.27-4.38 (1H, m), 4.83(2H, s), 6.60(2H, s), 6.67-6.79(3H, m), 6.86(1H, d, J=8.5Hz), 7.02(1H, t, J=8.2Hz), 7.22(1H, dd, J=8.5, 2.4Hz), 7.47-7.72(4H, m)。

実施例 306 3-(2-フルオロ-4-((4'-[(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-6-イソプロポキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸エチル

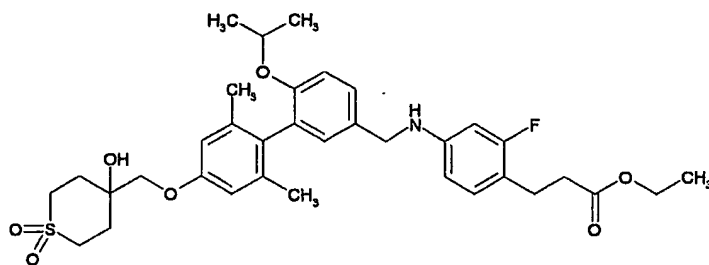


3-(2-フルオロ-4-((4'-[(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-6-イソプロポキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸エチル (605 mg、0.76 mmol) の酢酸エチル (5 mL) 溶液に、0 °C 撹拌下、m-クロロ過安息香酸 (70%、413 mg、1.67 mmol) を加え、室温で 4 日間撹拌した。反応液を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキ

サン/酢酸エチル=9/1～ヘキサン/酢酸エチル=1/2) で精製して、表題化合物 (400 mg、収率 63%) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.12 (6H, d, J=6.0Hz), 1.22 (3H, t, J=7.2Hz),  
1.84 (6H, s), 2.16-2.34 (4H, m), 2.47-2.58 (3H, m), 2.81-3.02 (4H, m),  
5 3.41-3.57 (2H, m), 3.87 (2H, s), 4.11 (2H, q, J=7.2Hz), 4.28-4.40 (1H, m),  
4.84 (2H, s), 6.60 (2H, s), 6.68-6.79 (3H, m), 6.86 (1H, d, J=8.7Hz),  
7.03 (1H, t, J=8.2Hz), 7.20 (1H, dd, J=8.5, 2.3Hz), 7.47-7.73 (4H, m)。

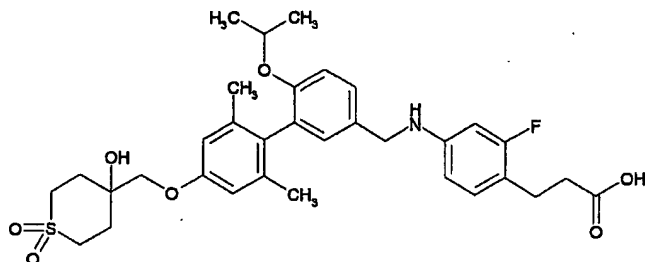
実施例 307 3-{2-フルオロ-4-[(4'-[(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-6-イソプロポキシ-2',6'-ジメチル  
10 ビフェニル-3-イル)メチル)アミノ]フェニル}プロパン酸エチル



実施例 10 と同様にして、3-(2-フルオロ-4-[(4'-[(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-6-イソプロポキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル) [(2-ニトロフェニル)スルホニル]ア  
15 ミノ}フェニル)プロパン酸エチルから表題化合物を淡黄色非晶性粉末として得た。収率 90%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.14 (6H, d, J=6.0Hz), 1.23 (3H, t, J=7.2Hz),  
1.97 (6H, s), 2.16-2.34 (4H, m), 2.48-2.58 (3H, m), 2.84 (2H, t,  
J=7.6Hz), 2.90-3.01 (2H, m), 3.42-3.57 (2H, m), 3.88 (2H, s), 4.11 (2H,  
20 q, J=7.2Hz), 4.23 (2H, s), 4.28-4.39 (1H, m), 6.25-6.36 (2H, m),  
6.63 (2H, s), 6.90-7.00 (3H, m), 7.22-7.29 (1H, m)。

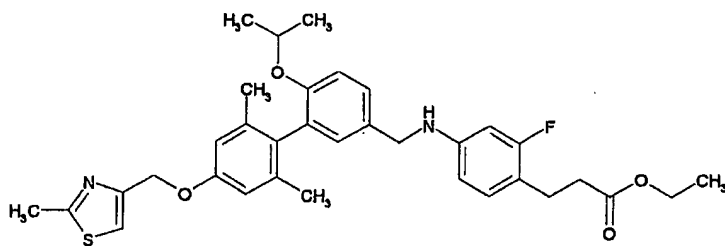
実施例 308 3-{2-フルオロ-4-[(4'-[(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-6-イソプロポキシ-2',6'-ジメチル  
ビフェニル-3-イル)メチル)アミノ]フェニル}プロパン酸



- 実施例 4 と同様にして、3-{2-フルオロ-4-[(4'-[4-ヒドロキシ-1,1-ジ  
キシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-6-イソプロポキシ-  
2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル}メチル)アミノ]フェニル}プロパン酸エチル  
5 から表題化合物を淡黄色油状物として得た。収率 79%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.14(6H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 1.97(6H, s), 2.17(1H, s),  
2.20-2.33(4H, m), 2.60(2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.84(2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.89-  
3.01(2H, m), 3.41-3.56(2H, m), 3.87(2H, s), 4.23(2H, s), 4.28-  
4.40(1H, m), 6.24-6.37(2H, m), 6.63(2H, s), 6.89-7.01(3H, m), 7.22-  
10 7.29(1H, m)。

実施例 309 3-{2-フルオロ-4-[(6-イソプロポキシ-2',6'-ジメチル-4'-  
[(2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)メトキシ]ビフェニル-3-イル}メチル)アミ  
ノ]フェニル}プロパン酸エチル

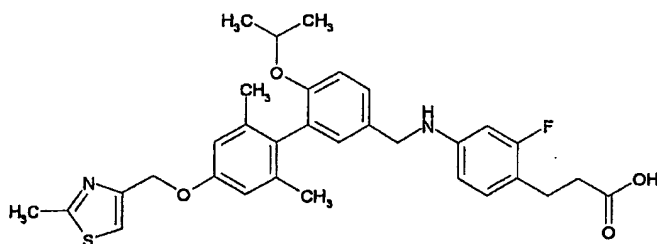


- 15 3-(2-フルオロ-4-[(4'-ヒドロキシ-6-イソプロポキシ-2',6'-ジメチルビフ  
エニル-3-イル)メチル][(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロ  
パン酸エチル (0.61 g, 0.91 mmol)、(2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)メタ  
ノール (0.13 g, 1.00 mmol)、およびトリブチルホスフィン (0.36 mL, 1.37  
mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、室温攪拌下、1,1'-(アゾジカ  
20 ルボニル)ジピペリジン (0.36 g, 1.37 mmol) を加え 1.5 時間攪拌した。反  
応液に上述と同量の試薬 ((2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)メタノール、ト

リブチルホスフィンおよび 1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン)を加え、さらに 2 時間撹拌した。不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮した後、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=9/1~ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製して、油状物(0.75 g)を得た。得られた油状物およびメルカプト酢酸(0.20 mL、2.91 mmol)の N,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)溶液に、室温撹拌下、水酸化リチウム水和物(0.24 g、5.82 mmol)を加え、同温で 1 晩撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=9/1~ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製して、表題化合物(0.40 g、収率 75%、2 工程)を無色油状物として得た。

MS m/z 591 (MH<sup>+</sup>)。

実施例 310 3-{2-フルオロ-4-[(6-イソプロポキシ-2',6'-ジメチル-4'-[(2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)メトキシ]ビフェニル-3-イル)メチル)アミノ]フェニル}プロパン酸

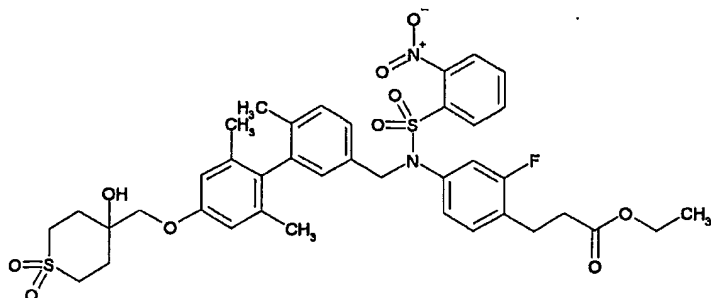


実施例 4 と同様にして、3-{2-フルオロ-4-[(6-イソプロポキシ-2',6'-ジメチル-4'-[(2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)メトキシ]ビフェニル-3-イル)メチル)アミノ]フェニル}プロパン酸エチルから表題化合物を無色油状物として得た。収率 98%

MS m/z 563 (MH<sup>+</sup>)。

実施例 311 3-(2-フルオロ-4-[(4'-[(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)メチル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸エ

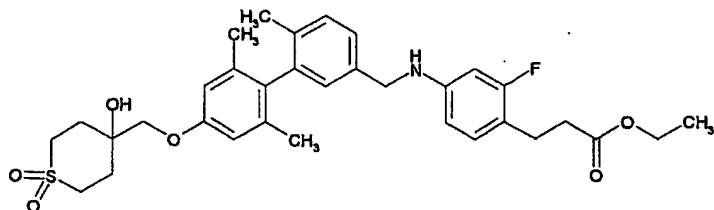
チル



- 4-([5'-(ヒドロキシメチル)-2,2',6'-トリメチルビフェニル-4-イル]オキシ)メチル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-オール (182 mg、0.49 mmol)、3-(2-フルオロ-4-[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸エチル (214 mg、0.54 mmol) およびトリフェニルホスフィン (257 mg、0.98 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液に、室温攪拌下、アゾジカルボン酸ジエチル (40% トルエン溶液、0.45 mL、0.98 mmol) を加えて 1 晩攪拌した。
- 反応液を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=9/1~ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製して、油状物 (373 mg) を得た。得られた油状物の酢酸エチル (4 mL) の溶液に、0 °C 攪拌下、m-クロロ過安息香酸 (70%、266 mg、1.08 mmol) を加え、室温で 1 日間攪拌した。反応液を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=9/1~ヘキサン/酢酸エチル=1/2)、続いて塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=9/1~ヘキサン/酢酸エチル=1/3) で精製して、表題化合物 (189 mg、収率 49%) を無色油状物として得た。

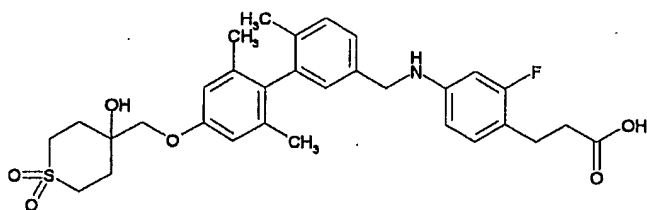
MS m/z 783 (MH<sup>+</sup>)。

- 実施例 3 1 2 3-{2-フルオロ-4-[(4'-[(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6,6'-トリメチルビフェニル-3-イル]メチル)アミノ}フェニル}プロパン酸エチル



- 3-(2-フルオロ-4-[(4'-[(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)メチル][(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}フェニル)プロパン酸エチル (189 mg、0.24 mmol) およびメルカプト酢酸 (50.1  $\mu$ L、0.72 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に水酸化リチウム水和物 (60.4 mg、1.44 mmol) を加え、室温で 2 日攪拌した。残渣に食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=9/1~ヘキサン/酢酸エチル=1/2) で精製して、表題化合物 (133 mg、収率 93%) を無色油状物として得た。MS m/z 598 ( $MH^+$ )。

実施例 3 1 3 3-{2-フルオロ-4-[(4'-[(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)メチル)アミノ]フェニル}プロパン酸



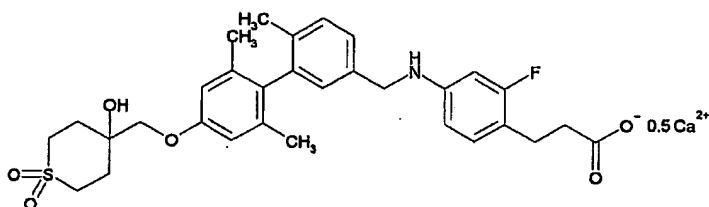
- 3-{2-フルオロ-4-[(4'-[(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)メチル)アミノ]フェニル}プロパン酸エチル (133 mg、0.22 mmol) のメタノール (0.5 mL) およびテトラヒドロフラン (1 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.66 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を 1 M 塩酸で中和した後、食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢

酸エチル=9/1～酢酸エチル)で精製して、表題化合物(72.7 mg、収率 58%)を無色非晶性粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.89(6H, s), 1.94(3H, s), 2.17-2.33(4H, m),  
2.60(2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.84(2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 2.89-3.01(2H, m), 3.42-  
5 3.57(2H, m), 3.87(2H, s), 4.28(2H, s), 6.22-6.35(2H, m), 6.66(2H, s),  
6.90-6.99(2H, m), 7.19-7.30(2H, m)。

MS  $m/z$  570 ( $\text{MH}^+$ )。

実施例 3 1 4 3-{2-フルオロ-4-[(4'-[(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)メチル)アミノ]フェニル}プロパン酸 カルシウム塩



3-{2-フルオロ-4-[(4'-[(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)メチル)アミノ]フェニル}プロパン酸(57.0 mg、0.10 mmol)のメタノール(1 mL)溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液(0.10 mL)を加えた。続いて塩化カルシウム(6.2 mg、0.05 mmol)の水溶液を徐々に加えた。析出した固体を濾取し、水で洗浄した後、減圧乾燥して、表題化合物(32.2 mg、収率 55%)を無色非晶性粉末として得た。

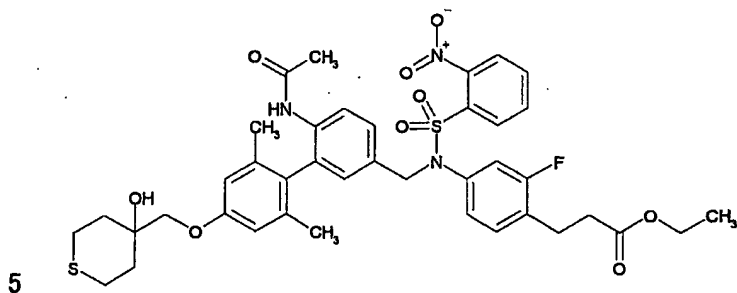
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.79(6H, s), 1.86(3H, s), 1.95-2.23(6H, m),  
20 2.58(2H, t,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 2.94-3.08(2H, m), 3.17-3.33(2H, m), 3.83(2H, s),  
4.21(2H, d,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 5.29(1H, s), 6.16-6.34(3H, m), 6.71(2H, s),  
6.83-6.95(2H, m), 7.16-7.29(2H, m)。

元素分析値  $\text{C}_{62}\text{H}_{70}\text{N}_2\text{O}_{12}\text{S}_2\text{F}_2\text{Ca}\cdot 3.5 \text{H}_2\text{O}$  として

計算値 : C, 60.03; H, 6.26; N, 2.26。

25 実測値 : C, 60.19; H, 6.23; N, 2.09。

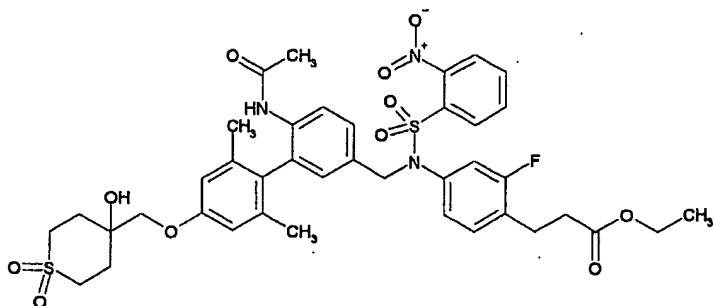
実施例 3 1 5 3-(4-((6-(アセチルアミノ)-4'-[(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチル



- N-{5-(ヒドロキシメチル)-4'-[(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-2-イル}アセトアミド (148 mg、0.36 mmol)、3-(2-フルオロ-4-[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ)フェニル)プロパン酸エチル (157 mg、0.40 mmol) およびトリフェニルホスフィン (189 mg、0.72 mmol) のテトラヒドロフラン (4 mL) 溶液に、室温攪拌下、アゾジカルボン酸ジエチル (40% トルエン溶液、0.33 mL、0.72 mmol) を加え 1 日間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=9/1~ヘキサン/酢酸エチル=1/3) で精製し、表題化合物 (262 mg、収率 83%) を無色非晶性粉末として得た。
- 15 MS m/z 794 (MH<sup>+</sup>)。

実施例 3 1 6 3-(4-((6-(アセチルアミノ)-4'-[(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチル

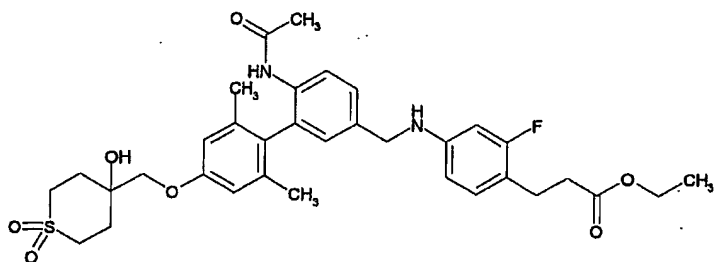




3-(4-((6-(アセチルアミノ)-4'-[(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチルの酢酸エチル (3 mL) 溶液に、0 °C 攪拌下、m-クロロ過安息香酸 (70%、179 mg、0.73 mmol) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=7/3~酢酸エチル) で精製して、表題化合物 (246 mg、収率 90%) を無色非晶性粉末として得た。

MS  $m/z$  826 ( $MH^+$ ).

実施例 317 3-{4-[(6-(アセチルアミノ)-4'-[(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル)アミノ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸エチル



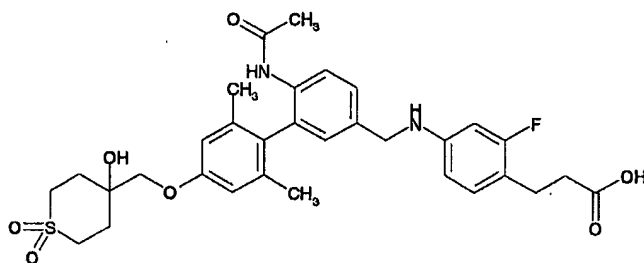
15

3-(4-((6-(アセチルアミノ)-4'-[(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-2-フルオロフェニル)プロパン酸エチル (246 mg、0.30 mmol) およびメルカプト酢酸 (62.6  $\mu$ L、0.90 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に水酸化リチウム一水和物

(75.5 mg、1.80 mmol) を加え、室温で 3 日撹拌した。反応液に食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=7/3～酢酸エチル）で精製し、表題化合物（176 mg、収率 92%）を無色油状物として得た。

- 5  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.23(3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.94(6H, s), 1.95(3H, s), 2.23-2.34(4H, m), 2.45(1H, s), 2.53(2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 2.83(2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 2.91-3.03(2H, m), 3.43-3.58(2H, m), 3.90(2H, s), 4.11(2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.29(2H, s), 6.21-6.34(2H, m), 6.64(1H, s), 6.72(2H, s), 6.89-7.02(2H, m), 7.35(1H, dd,  $J=8.4, 2.0\text{Hz}$ ), 8.37(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ).

- 10 実施例 3 1 8 3-{4-[(6-(アセチルアミノ)-4'-[(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル)アミノ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸



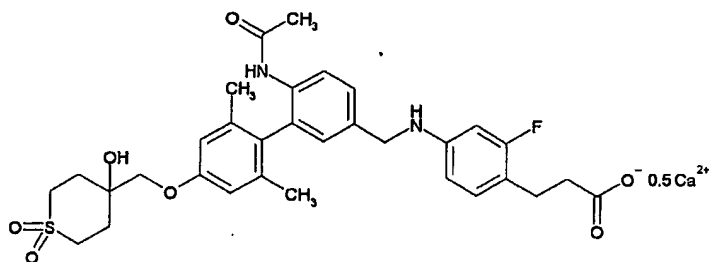
- 3-{4-[(6-(アセチルアミノ)-4'-[(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシドテトラヒ  
15 ドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メ  
チル)アミノ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸エチル (173 mg、0.27 mmol)  
のメタノール (1 mL) およびテトラヒドロフラン (2 mL) 混合溶液に 1 M 水酸  
化ナトリウム水溶液 (0.81 mL) を加え、室温で 1 晩撹拌した。反応液を 1 M  
塩酸で中和した後、食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナ  
20 トリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
(酢酸エチル～酢酸エチル/メタノール=9/1) で精製して、表題化合物 (103 mg、  
収率 62%) を黄色非晶性粉末として得た。

- $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.93(6H, s), 1.95(3H, s), 2.20-2.34(4H, m),  
2.59(2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.83(2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.89-3.02(2H, m), 3.41-  
25 3.60(2H, m), 3.89(2H, s), 4.29(2H, s), 6.21-6.35(2H, m), 6.66(1H, s),

6.72 (2H, s), 6.89-7.02 (2H, m), 7.34 (1H, dd, J=8.5, 1.9Hz), 8.36 (1H, d, J=8.3Hz)。

MS m/z 613 (MH<sup>+</sup>)。

- 実施例 3 1 9 3-{4-[(6-(アセチルアミノ)-4'-[(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキ  
5 シドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メチル)アミノ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸 カルシウム塩



- 3-{4-[(6-(アセチルアミノ)-4'-[(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシドテトラヒ  
ドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メ  
10 チル)アミノ]-2-フルオロフェニル}プロパン酸 (86.3 mg、0.14 mmol) のメタ  
ノール (1 mL) 溶液に 1 M 水酸化ナトリウム溶液 (0.14 mL) を加えた。続いて塩化カルシウム (8.7 mg、0.07 mmol) の水溶液を徐々に加えた。析出した固  
体を濾取し、水で洗浄した後、減圧乾燥して、表題化合物 (39.2 mg、収率  
44%) を無色非晶性粉末として得た。

- 15 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.82 (6H, s), 1.83 (12H, s), 1.95-2.07 (4H, m),  
2.08-2.25 (8H, m), 2.60 (4H, t, J=7.7Hz), 2.92-3.08 (4H, m), 3.15-  
3.36 (4H, m), 3.83 (4H, s), 4.22 (4H, d, J=5.5Hz), 5.31 (2H, s), 6.17-  
6.35 (6H, m), 6.69 (4H, s), 6.84-6.95 (4H, m), 7.26 (2H, d, J=8.5Hz),  
7.60 (2H, d, J=8.5Hz), 8.47 (2H, s)。

- 20 元素分析値 C<sub>64</sub>H<sub>72</sub>N<sub>4</sub>O<sub>14</sub>S<sub>2</sub>F<sub>2</sub>Ca·2.5 H<sub>2</sub>O として  
計算値 : C, 58.74; H, 5.93; N, 4.28。  
実測値 : C, 58.67; H, 5.88; N, 4.20。

#### 製剤例 1 (カプセルの製造)

- 25 1) 実施例 1 の化合物

30 mg

2) 微粉末セルロース	10 mg
3) 乳糖	19 mg
4) ステアリン酸マグネシウム	1 mg
計	60 mg

- 5 上記1)、2)、3) および4) を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。

#### 製剤例2 (錠剤の製造)

1) 実施例1の化合物	30 g
2) 乳糖	50 g
3) トウモロコシデンプン	15 g
10 4) カルボキシメチルセルロースカルシウム	44 g
5) ステアリン酸マグネシウム	1 g
1000錠	計 140 g

- 上記1)、2) および3) の全量と30gの4) とを水で練合し、真空乾燥後、  
 15 整粒を行う。この整粒末に14gの4) および1gの5) を混合し、打錠機により打錠する。このようにして、1錠あたり実施例1の化合物30mgを含有する錠剤1000錠を得る。

#### 実験例1 ヒト由来GPR40に対する本発明化合物のEC<sub>50</sub>値の決定

- EC<sub>50</sub>値の決定にはヒト由来GPR40を安定発現したCHO細胞株を用いた。特に記載が無い限りこれらのCHO細胞株は10%牛胎児血清 (Invitrogen) を含むα-MEM培地 (Invitrogen) を用いて培養した。

- アッセイ前日に、ほぼコンフルエントになるまで培養した細胞を、PBS (Invitrogen) を用いてリンスした後、0.05% Trypsin・EDTA溶液 (Invitrogen) を用いて剥がし、遠心操作にて回収した。得られた細胞の数を測定し、培地1mLあたり3×10<sup>5</sup>個の細胞が含まれるように希釈し、Black wellled 96-well plate (coster) に1穴あたり100μLずつ分注後、CO<sub>2</sub>培養器にて一晚培養した。このように調製したCHO細胞に各種試験化合物を添加し、この際の細胞内カルシ

ウム濃度の変動をFLIPR (Molecular Device) を用いて測定した。FLIPRにて細胞内カルシウム濃度の変動を測定するために、以下の前処置を施した。

- まず、細胞に蛍光色素Fluo3-AM (DOJIN) を添加するため、ある
- 5 いはFLIPRアッセイを行う直前に細胞を洗浄するためのアッセイバッファーを作成した。HBSS (Invitrogen、1000mL) に1M HEPES (pH 7.4、DOJIN、20mL) を加えた溶液 (以下、HBSS/HEPES溶液) に、プロベネシド (Sigma、710mg) を1N NaOH (5mL) に溶解後、さらにHBSS/HEPES溶液 (5mL) を加えて混
- 10 合した溶液 (10mL) を添加し、この溶液をアッセイバッファーとした。次にFluo3-AM (50 $\mu$ g) をジメチルスルホキシド (Wako、21 $\mu$ L) に溶解し、さらに等量の20%プルロン酸 (Molecular Probes) を加え混合後、牛胎児血清 (105 $\mu$ L) を添加したアッセイバッファー (10.6mL) に加え、蛍光色素溶液を調製した。アッセイ前日にBlack
- 15 welled 96-well plateにまきなおしたCHO細胞の培地を除き、直ちに蛍光色素溶液を1穴あたり100 $\mu$ Lずつ分注後、CO<sub>2</sub>培養器にて1時間培養し、細胞に蛍光色素を取り込ませた。培養後の細胞は上記のアッセイバッファーを用いて洗浄した後、FLIPRにセットした。試験化合物は、事前にジメチルスルホキシドを用いて希釈し、ポリプロピレン製96-well
- 20 plate (サンプルプレート) に2 $\mu$ Lずつ分注、-20°Cで凍結保存した。解凍したサンプルプレートに0.015%CHAPS (DOJIN) 入りアッセイバッファーを198 $\mu$ Lずつ添加し、細胞プレートと同時にFLIPRにセットした。以上の前処置を施した後、FLIPRにて各種試験化合物添加後の細胞内カルシウム濃度の変動を測定した。そしてそれらの結果より、各試験化合物で
- 25 の用量反応曲線を作成し、EC<sub>50</sub>値を算出した。その結果を表1に示した。

表 1

GPR40 に対する受容体機能調節作用	
化合物番号	EC <sub>50</sub> (nM)
実施例 2	<10
実施例 1 2	<100
実施例 1 8	<100
実施例 2 1	<100
実施例 2 6	<100
実施例 3 0	<100
実施例 3 3	<100
実施例 3 7	<100
実施例 4 0	<100
実施例 4 4	<100
実施例 4 7	<1000
実施例 6 7	<100
実施例 7 0	<100
実施例 8 6	<100
実施例 9 8	<100
実施例 1 0 0	<1000
実施例 1 0 5	<100
実施例 1 0 7	<100
実施例 1 1 3	<100
実施例 1 1 7	<100
実施例 1 2 0	<100
実施例 1 2 3	<100
実施例 1 2 7	<100
実施例 1 3 1	<100
実施例 1 3 6	<100
実施例 1 3 8	<1000
実施例 1 4 6	<100
実施例 1 4 9	<100
実施例 1 5 1	<100
実施例 1 6 4	<100
実施例 1 6 9	<100
実施例 1 7 1	<100
実施例 1 8 4	<100
実施例 1 8 8	<100
実施例 2 0 0	<100
実施例 2 0 4	<100
実施例 2 1 0	<100
実施例 2 1 2	<100
実施例 2 1 8	<100

## 産業上の利用可能性

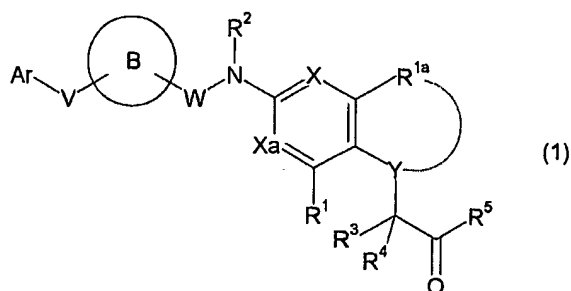
化合物（I）およびその塩並びにそのプロドラッグは、優れたGPR40受容体機能調節作用を有しており、糖尿病などの予防・治療剤として用いることができる。

5

本願は日本で出願された特願2004-73576および特願2004-247339を基礎としており、その内容は本明細書中に全て包含されるものである。

## 請求の範囲

## 1. 式(1) :



[式中、

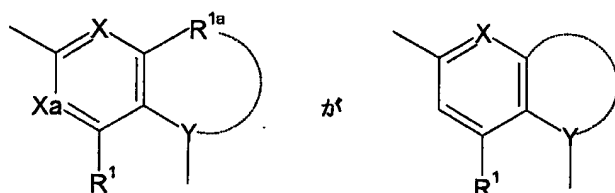
- 5 Arは置換されていてもよい環状基（但し、該環状基は4-ピペリジニル基でない）を、
- 環Bは置換されていてもよい環（但し、該環はチアゾール環またはオキサゾール環でない）を、
- Vは結合手または主鎖の原子数が1ないし3個のスペーサー（但し、 $-N=N-$ を除く）を、
- 10 Wは結合手または $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基を、
- XおよびXaは同一または異なって、それぞれCHまたはNを、
- YはOまたは $CR^6R^7$ （ $R^6$ および $R^7$ は同一または異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基または置換されていてもよいヒドロキシ基を示すか、 $R^7$ は $R^{1a}$ と結合して4~8員環を形成する）を、
- 15  $R^1$ および $R^{1a}$ は同一または異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{1-6}$ アルコキシ基を、
- $R^2$ は水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基または置換されていてもよいアシル基を、
- 20  $R^3$ および $R^4$ は同一または異なって、それぞれ水素原子またはハロゲン原子を、
- $R^5$ は置換されていてもよいヒドロキシ基または置換されていてもよいアミノ基を示す。

但し、Wが結合手であるとき、環Bは置換されていてもよいベンゼン環縮合非芳香環（但し、該環はテトラヒドロキノリン環でない）を示す。]



で表わされる化合物またはその塩（但し、3-[4-[[3-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)ベンジル]-(2,4,6-トリメチルベンゼンスルホニル)アミノ]フェニル]プロピオン酸メチルを除く）。

5 2. 部分構造式：



10 [式中、XおよびR<sup>1</sup>は請求項1と同意義を、YはOまたはCR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>（R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は同一または異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基または置換されていてもよいヒドロキシ基を示すか、R<sup>7</sup>はXに隣接するメチン基と結合して4～8員環を形成する）を示す。]である、請求項1記載の化合物。

3. Wが、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン基である、請求項2記載の化合物。

15

4. 請求項1記載の化合物のプロドラッグ。

5. R<sup>5</sup>が、ヒドロキシ基である、請求項1記載の化合物。

20 6. Arで示される環状基が、フェニル、ナフチル、チアゾリル、ピラゾリル、インドリルまたはジヒドロキノリニルである、請求項1記載の化合物。

7. 環Bで示される環が、ベンゼン環、ピラゾール環またはインダン環である、請求項1記載の化合物。

25

8. Vが、結合手； $-O-$ ； $-CH=N-$ ；または $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{7-16}$ アラルキル基および $C_{6-14}$ アリール基から選ばれる置換基をそれぞれ有していてもよい、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-NH-CH_2-$ 、 $-CH_2-NH-$ もしくは $-CH_2-NH-CH_2-$ である、請求項1記載の化合物。

5

9.  $R^2$ が、水素原子である、請求項1記載の化合物。

10.  $[6-([4'-(2-エトキシエトキシ)-2', 6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル)アミノ]-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸$ ；

10  $3-[4-([4'-(2-(エチルスルホニル)エトキシ)-2', 6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル)アミノ]-2-フルオロフェニル]プロパン酸$ ；

$3-[4-([2', 6'-ジメチル-4'-(3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロポキシ]ビフェニル-3-イル]メチル)アミノ]-2-フルオロフェニル]プロパン酸$ ；

15  $3-[2-フルオロ-4-([4'-(4-ヒドロキシ-1, 1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2', 6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル)アミノ]フェニル]プロパン酸$ ；

$3-[4-([4'-(1, 1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)オキシ]-2', 6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル)アミノ]-2-フルオロフェニル]プロパン酸$ ；

20  $3-[4-([4'-(2-エトキシエトキシ)-2', 3', 5', 6'-テトラメチルビフェニル-3-イル]メチル)アミノ]-2-フルオロフェニル]プロパン酸$ ；

$3-[4-([4-(4-[2-(エチルスルホニル)エトキシ]-2, 6-ジメチルフェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アミノ]-2-フルオロフェニル]プロパン酸$ ；

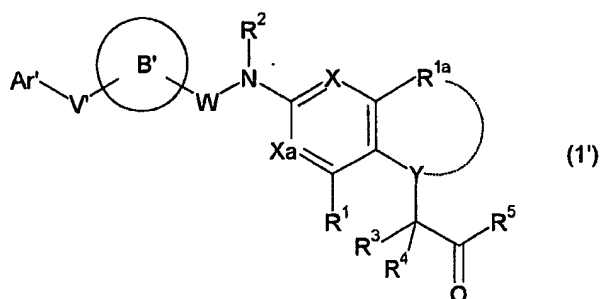
25  $3-[2-フルオロ-4-([4-((3-メチルブチル)4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3-チアゾール-2-イル)アミノ)メチル]ベンジル]アミノ]フェニル]プロパン酸$ ；

$3-[4-([4-((3, 5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-3-イソプロポキシベンジル]アミノ)-2, 6-ジフルオロフェニル]プロパン酸$ ；

3-{2-フルオロ-4-[(4'-[(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)メチル)アミノ]フェニル}プロパン酸;  
 またはその塩である、請求項1記載の化合物。

5

1.1. 式(1'):



[式中、

Ar' は置換されていてもよい環状基を、

10 環B' は置換されていてもよい環を、

V' は結合手または主鎖の原子数が1ないし3個のスペーサーを、

Wは結合手またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン基を、

XおよびXaは同一または異なって、それぞれCHまたはNを、

15 YはOまたはCR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> (R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は同一または異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基または置換されていてもよいヒドロキシ基を示すか、R<sup>7</sup>はR<sup>1a</sup>と結合して4~8員環を形成する) を、

R<sup>1</sup>およびR<sup>1a</sup>は同一または異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基を、

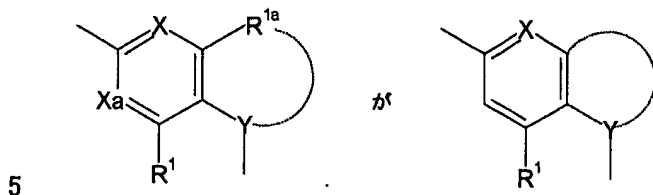
20 R<sup>2</sup>は水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基または置換されていてもよいアシル基を、

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は同一または異なって、それぞれ水素原子またはハロゲン原子を、

R<sup>5</sup>は置換されていてもよいヒドロキシ基または置換されていてもよいアミノ基を示す。]

で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなるインスリン分泌促進剤。

12. 部分構造式：

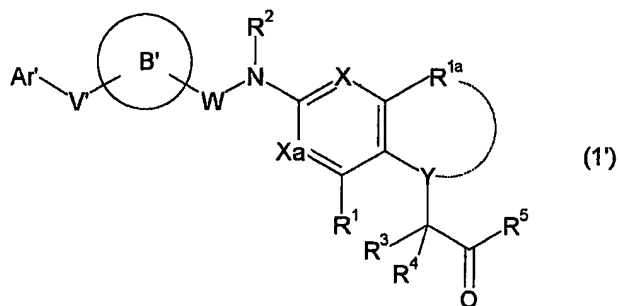


[式中、XおよびR<sup>1</sup>は請求項11と同意義を、YはOまたはCR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>（R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は同一または異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基または置換されていてもよいヒドロキシ基を示すか、R<sup>7</sup>はXに隣接するメチン基と結合して4～8員環を形成する）を示す。]である、請求項11記載のインスリン分泌促進剤。

10

13. Wが、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン基である、請求項12記載のインスリン分泌促進剤。

15 14. 式(1')：



[式中、

Ar' は置換されていてもよい環状基を、

環B' は置換されていてもよい環を、

20 V' は結合手または主鎖の原子数が1ないし3個のスペーサーを、

Wは結合手または $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基を、

XおよびX<sup>a</sup>は同一または異なって、それぞれCHまたはNを、

- 5 YはOまたは $CR^6R^7$  ( $R^6$ および $R^7$ は同一または異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基または置換されていてもよいヒドロキシ基を示すか、 $R^7$ は $R^{1a}$ と結合して4~8員環を形成する) を、

$R^1$ および $R^{1a}$ は同一または異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{1-6}$ アルコキシ基を、

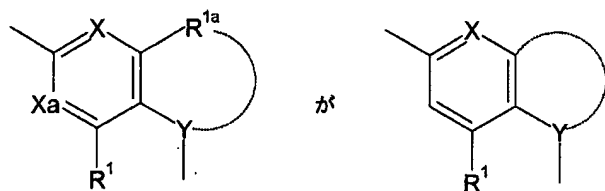
$R^2$ は水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基または置換されていてもよいアシル基を、

- 10  $R^3$ および $R^4$ は同一または異なって、それぞれ水素原子またはハロゲン原子を、  
 $R^5$ は置換されていてもよいヒドロキシ基または置換されていてもよいアミノ基を示す。]

で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなるGPR40受容体機能調節剤。

15

15. 部分構造式：



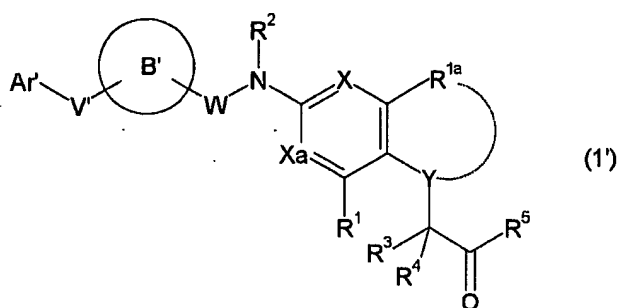
- [式中、Xおよび $R^1$ は請求項14と同意義を、YはOまたは $CR^6R^7$  ( $R^6$ および $R^7$ は同一または異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基または置換されていてもよいヒドロキシ基を示すか、 $R^7$ はXに隣接するメチン基と結合して4~8員環を形成する) を示す。] である、請求項14記載のGPR40受容体機能調節剤。
- 20

16. Wが、 $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基である、請求項15記載のGPR40受容体機能調節剤。
- 25

17. 請求項1記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる医薬。

18. 糖尿病の予防・治療剤である、請求項17記載の医薬。

5 19. GPR40受容体機能調節剤の製造のための、式(1'):



[式中、

Ar' は置換されていてもよい環状基を、

環B' は置換されていてもよい環を、

10 V' は結合手または主鎖の原子数が1ないし3個のスペーサーを、

Wは結合手またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン基を、

XおよびXaは同一または異なって、それぞれCHまたはNを、

YはOまたはCR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> (R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は同一または異なって、それぞれ水素原

15 子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基または置換されていてもよいヒドロキシ基を示すか、R<sup>7</sup>はR<sup>1a</sup>と結合して4~8員環を形成する)を、

R<sup>1</sup>およびR<sup>1a</sup>は同一または異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基を、

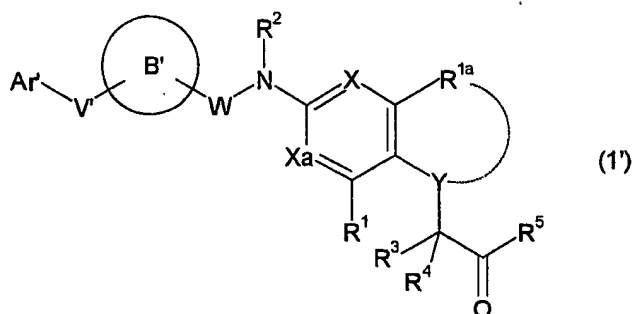
R<sup>2</sup>は水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基または置換されていてもよいアシル基を、

20 R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は同一または異なって、それぞれ水素原子またはハロゲン原子を、

R<sup>5</sup>は置換されていてもよいヒドロキシ基または置換されていてもよいアミノ基を示す。]

で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用。

20. インスリン分泌促進剤の製造のための、式(1') :



[式中、

Ar' は置換されていてもよい環状基を、

5 環B' は置換されていてもよい環を、

V' は結合手または主鎖の原子数が1ないし3個のスペーサーを、

Wは結合手またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン基を、

XおよびXaは同一または異なって、それぞれCHまたはNを、

10 YはOまたはCR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> (R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は同一または異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基または置換されていてもよいヒドロキシ基を示すか、R<sup>7</sup>はR<sup>1a</sup>と結合して4~8員環を形成する) を、

R<sup>1</sup>およびR<sup>1a</sup>は同一または異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基を、

15 R<sup>2</sup>は水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基または置換されていてもよいアシル基を、

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は同一または異なって、それぞれ水素原子またはハロゲン原子を、

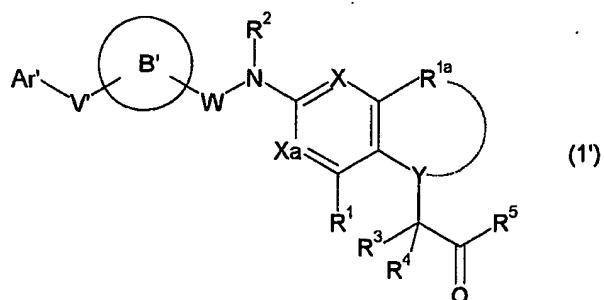
R<sup>5</sup>は置換されていてもよいヒドロキシ基または置換されていてもよいアミノ基を示す。]

で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用。

20

21. 糖尿病の予防・治療剤の製造のための、請求項1記載の化合物またはそのプロドラッグの使用。

22. 哺乳動物に対して、式(1') :



[式中、

Ar' は置換されていてもよい環状基を、

環B' は置換されていてもよい環を、

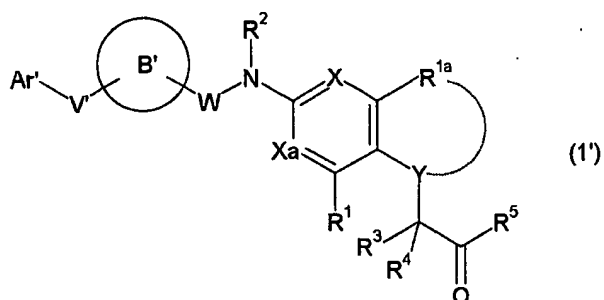
- 5 V' は結合手または主鎖の原子数が1ないし3個のスペーサーを、  
 Wは結合手またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン基を、  
 XおよびXaは同一または異なって、それぞれCHまたはNを、  
 YはOまたはCR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> (R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は同一または異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基または置換されていてもよいヒドロキシ基を示すか、R<sup>7</sup>はR<sup>1a</sup>と結合して4〜8員環を形成する) を、  
 10 R<sup>1</sup>およびR<sup>1a</sup>は同一または異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基を、  
 R<sup>2</sup>は水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基または置換されていてもよいアシル基を、  
 15 R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は同一または異なって、それぞれ水素原子またはハロゲン原子を、  
 R<sup>5</sup>は置換されていてもよいヒドロキシ基または置換されていてもよいアミノ基を示す。]

で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの有効量を投与することを含む、該哺乳動物におけるGPR40受容体機能調節方法。

20

23. 哺乳動物に対して、式(1') :





[式中、

A r ' は置換されていてもよい環状基を、

環 B ' は置換されていてもよい環を、

5 V ' は結合手または主鎖の原子数が 1 ないし 3 個のスペーサーを、

W は結合手または C<sub>1-6</sub> アルコキシ基で置換されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルキレン基を、

X および X a は同一または異なって、それぞれ C H または N を、

10 Y は O または C R<sup>6</sup> R<sup>7</sup> (R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は同一または異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub> アルキル基または置換されていてもよいヒドロキシ基を示すか、R<sup>7</sup> は R<sup>1a</sup> と結合して 4 ~ 8 員環を形成する) を、

R<sup>1</sup> および R<sup>1a</sup> は同一または異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub> アルキル基または C<sub>1-6</sub> アルコキシ基を、

R<sup>2</sup> は水素原子、C<sub>1-6</sub> アルキル基または置換されていてもよいアシル基を、

15 R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は同一または異なって、それぞれ水素原子またはハロゲン原子を、

R<sup>5</sup> は置換されていてもよいヒドロキシ基または置換されていてもよいアミノ基を示す。]

で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの有効量を投与することを含む、該哺乳動物におけるインスリン分泌促進方法。

20

24. 哺乳動物に対して、請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を投与することを含む、該哺乳動物における糖尿病の予防または治療方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/004872

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C07C229/42, A61K31/16, 31/195, 31/222, 31/337, 31/343, 31/382,  
31/40, 31/4015, 31/404, 31/4152, 31/42, 31/426, 31/427, 31/44,  
31/4439, 31/445, 31/47, 31/5375, A61P3/10, 43/00,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07C229/42, A61K31/16, 31/195, 31/222, 31/337, 31/343, 31/382,  
31/40, 31/4015, 31/404, 31/4152, 31/42, 31/426, 31/427, 31/44,  
31/4439, 31/445, 31/47, 31/5375, A61P3/10, 43/00,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005  
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 6-239817 A (Dr. Karl Thomae GmbH.), 30 August, 1994 (30.08.94), Page 29, right column, lines 40 to 42 & EP 604800 A1 & DE 4241632 A1	1, 3-5, 7-9, 17 2, 6, 10-16, 18-21
X	WO 03/99793 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 12 December, 2003 (12.12.03), Claims & JP 2004-277397 A	1-21

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
31 May, 2005 (31.05.05)

Date of mailing of the international search report  
14 June, 2005 (14.06.05)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/004872

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> C07C233/18, 233/53, 235/06, 259/06, 309/66, 311/21, 311/51,  
317/18, 317/32, 323/12, C07D207/27, 207/404, 209/08, 209/14,  
211/46, 213/64, 213/69, 213/74, 213/76, 215/12, 231/12,  
231/22, 261/08, 277/28, 295/18, 305/06, 307/79, 335/02,  
401/12, 417/12, C07F7/18, 9/40

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national  
classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> C07C233/18, 233/53, 235/06, 259/06, 309/66, 311/21, 311/51,  
317/18, 317/32, 323/12, C07D207/27, 207/404, 209/08, 209/14,  
211/46, 213/64, 213/69, 213/74, 213/76, 215/12, 231/12,  
231/22, 261/08, 277/28, 295/18, 305/06, 307/79, 335/02,  
401/12, 417/12, C07F7/18, 9/40

Minimum documentation searched (classification system followed by  
classification symbols)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/004872

## Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 22-24  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 22 to 24 involve [methods for treatment of the human body by therapy] and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of the PCT Rule 39.1(iv), to search.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

### Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> C07C229/42, A61K31/16, 31/195, 31/222, 31/337, 31/343, 31/382, 31/40, 31/4015, 31/404, 31/4152, 31/42, 31/426, 31/427, 31/44, 31/4439, 31/445, 31/47, 31/5375,

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> C07C229/42, A61K31/16, 31/195, 31/222, 31/337, 31/343, 31/382, 31/40, 31/4015, 31/404, 31/4152, 31/42, 31/426, 31/427, 31/44, 31/4439, 31/445, 31/47, 31/5375,

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA(STN), REGISTRY(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	JP 6-239817 A (ドクトル カルル トーマエ ゲゼルシャフト ミ ット ベシュレンクテル ハフツング) 1994. 08. 30, 第29頁右欄第40-42行 & EP 604800 A1 & DE 4241632 A1	1, 3-5, 7-9, 17 2, 6, 10-16, 18 -21
X	WO 03/99793 A1 (武田薬品工業株式会社) 2003. 12. 12, Claims & JP 2004-277397 A	1-21

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

31. 05. 2005

国際調査報告の発送日

14. 6. 2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

吉良 優子

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

4H

3036

発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））の続き

Int. Cl<sup>7</sup> A61P3/10, 43/00,  
C07C233/18, 233/53, 235/06, 259/06, 309/66, 311/21, 311/51, 317/18, 317/32,  
323/12,  
C07D207/27, 207/404, 209/08, 209/14, 211/46, 213/64, 213/69, 213/74, 213/76,  
215/12, 231/12, 231/22, 261/08, 277/28, 295/18, 305/06, 307/79, 335/02,  
401/12, 417/12,  
C07F7/18, 9/40

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））の続き

Int. Cl<sup>7</sup> A61P3/10, 43/00,  
C07C233/18, 233/53, 235/06, 259/06, 309/66, 311/21, 311/51, 317/18, 317/32,  
323/12,  
C07D207/27, 207/404, 209/08, 209/14, 211/46, 213/64, 213/69, 213/74, 213/76,  
215/12, 231/12, 231/22, 261/08, 277/28, 295/18, 305/06, 307/79, 335/02,  
401/12, 417/12,  
C07F7/18, 9/40

## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 22-24 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲22-24は「治療による人体の処置方法に関するもの」を含むものであって、PCT規則39.1(iv)の規定により、国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲                      は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲                      は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。